

**LA LYMPHOCYTOTOXICITE DU SERUM
ET IMMUNOGLOBULINES
DANS LA SARCOIDOSE**

THESE

présentée

à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
et soutenue publiquement le Mercredi 13 Avril 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Paul CHEVALIER

né le 17 Juin 1946
à LYON

LA LYMPHOCYTOTOXICITE DU SERUM
ET IMMUNOGLOBULINES
DANS LA SARCIDOSE

THESE



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON
en vue de l'obtention du DIPLÔME DE DOCTEUR EN MEDECINE
présentée par le Docteur en Médecine

Jean-Paul CHEVALIER

né le 17 Juin 1946
à LYON

Examineurs de la thèse :

- Président : Monsieur le Professeur J. BRUN
- Assesseurs : Monsieur le Professeur J.C. KALB
Monsieur le Professeur M. PERRIN-FAYOLLE
Monsieur le Docteur J.P. REVILLARD
Maître de Conférences Agrégé



A MA FEMME : ELISABETH

A RAPHAEL ET REMI, MES FILS

A MON PERE ET MA MERE

A MA GRAND MERE

A LA MEMOIRE DE MON GRAND PERE

A LA MEMOIRE DE MON BEAU PERE

A MA BELLE-MERE

A MA BELLE FAMILLE

A MES SOEURS, A MES BEAUX-FRERES

A MES ONCLES ET TANTES

A TOUTE MA FAMILLE

A MON AMI JEAN-CLAUDE DURAND ET A SA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BRUN

Après un semestre d'externat et d'internat passé dans son service, nous avons été séduit par l'originalité de ses idées, tant dans le domaine de la pratique médicale que dans celui de la recherche fondamentale.

Nous avons admiré son abord du malade, parfois non dénué d'humour, mais toujours plein d'humanité.

Connaissant l'étendue de ses travaux consacrés à la sarcoïdose, nous sommes très touché de la confiance dont il nous honore et formulons le vœu que l'élève ne déçoive pas le maître.

Qu'il reçoive l'expression de notre sincère admiration.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.C. KALB

Dont nous avons apprécié l'étendue des connaissances
et les qualités d'humaniste qu'il met au service de
son bon sens clinique.

Il nous a facilité la tâche par ses encouragements
et par le libre accès à ses dossiers.

Qu'il accepte notre thèse en hommage respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PERRIN-FAYOLLE

Toujours en quête de nouvelles recherches,

Qui nous a reçu avec bienveillance et nous a fait
partager son immense savoir.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance
et de notre hommage respectueux.

MONSIEUR LE DOCTEUR J.P. REVILLARD
Maître de Conférences Agrégé

Qui, en dépit de sa tâche écrasante, a fait bénéficier
notre travail de la précision et de la rigueur de son
esprit.

Qu'il reçoive nos remerciements.

A MADAME BIOT

Sans qui ce travail n'aurait pu être accompli et
qui nous a guidé et conseillé avec compétence et
bienveillance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TURIAF

Qui nous a fait parvenir les résultats du Congrès
Sarcoïdose 1976.

Avec notre respectueuse admiration.

AU GENERAL CAMELIN
Académicien de LYON

Qui, aux heures ingrates, quand les fruits sont
encore loin de passer "la promesse des fleurs",
nous a patiemment préparé à l'externat et donné
l'exemple d'une jeunesse d'esprit sans cesse
renouvelée.

AU DOCTEUR GAYET

Qui nous a éclairé de ses compétences en statis-
tiques.

AU DOCTEUR KOFMANN

Qui nous a aidé dans nos recherches bibliographiques.

AU DOCTEUR COURPRON

AU DOCTEUR GARDERE

AU DOCTEUR CASSAN

AUX SECRETAIRES DU SERVICE

A NOS CONFERENCIERS D'INTERNAT :

- Etienne TISSOT
- Eric VIGNON
- Hugues ROUSSET

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

- Externat :

Monsieur le Professeur CHARVET
Monsieur le Docteur GABRIEL
Monsieur le Docteur CHANTIAL
Monsieur le Professeur CHASSAGNON
Monsieur le Docteur DECHAVANNE

- Internat de l'Hôpital Saint-Joseph :

Monsieur le Docteur DESBROSSES
Monsieur le Docteur COGNAT
Monsieur le Docteur COLAS
A LA MEMOIRE du Docteur PALLASSE

- Internat :

Monsieur le Docteur POMMATAU
Au Docteur Maud BRUNAT
Monsieur le Professeur PAPILLON
Monsieur le Professeur Agrégé CHASSARD
Monsieur le Professeur BRUN
Monsieur le Professeur KALB
Monsieur le Professeur PONT
Monsieur le Professeur VIGNON
Monsieur le Professeur Agrégé MEUNIER
Monsieur le Professeur VACHON
Monsieur le Professeur Agrégé TETE
Monsieur le Professeur PERRIN-FAYOLLE

- INTRODUCTION -

=====

De nombreux travaux ont été consacrés à la "sarcoïdose" depuis 1889, date où Besnier décrit, pour la première fois, le "lupus pernio" qu'HUTCHINSON, en Angleterre, avait déjà découvert en 1869 et qu'il appelait "syndrome de Mortimer". C'était à l'époque, dans le cadre de cette maladie, la période des dermatologues avec BOECK à Oslo, DARRIER et ROUSSY en France.

A celle-ci devait succéder la période des cliniciens avec HEERFORDT de Copenhague en 1905 décrivant l'uvéoparotidite, qui sera rapportée ultérieurement à la sarcoïdose, avec KREIBICH à Vienne rapportant des cas d'ostéite kystique des phalanges associée à un lupus pernio.

Mais c'est surtout le mérite de SCHAUMANN de Stockholm, entre 1917 et 1936, d'avoir rattaché toutes ces lésions à la sarcoïdose et d'avoir décrit la diffusion des lésions non seulement à la peau, mais aux ganglions lymphatiques, à tout le système lymphoïde, aux doigts de la main et aux poumons, et d'avoir rattaché l'ensemble de ces lésions à un substratum anatomopathologique commun caractérisé par le granulome tuberculoïde.

En 1936, Brunus SLOT et PAUTRIER décrivent les lésions oculaires de la maladie en s'inspirant des travaux de HEERFORDT.

Puis, l'essor de la radiologie à partir de 1940 fait entrer la notion d'atteinte thoracique prédominante de la maladie. Et, c'est en 1946 que LOFGREN décrit l'association d'adénopathies hilaires bilatérales, associées à l'érythème noueux. Enfin, à partir de 1950, J. BRUN, en collaboration avec TURIAF (9), apporte sa contribution à la connaissance de la sarcoïdose endothoracique, en défrichant puis clarifiant les différents stades de la sarcoïdose, en la détachant de la tuberculose avec laquelle nombre d'auteurs voulaient l'identifier et en lui accordant une autonomie clinique, sans pouvoir en préciser l'étiologie (cf. monographie et publications).

Ainsi, depuis ces travaux, il apparaît classique de distinguer trois stades dans la sarcoïdose pulmonaire :

- le stade I où l'on observe une atteinte gangliomédiastinale pure unie ou bilatérale ;
- le stade II où apparaît l'atteinte parenchymateuse pulmonaire (images micronodulaires, macronodulaires, médiastinopulmonaires, images nodulo-infiltratives diffuses, parfois images bulleuses ...) ;

- le stade III où l'on peut voir des densifications ou des conglomérations ou des images scléroemphysémateuses, le substratum anatomique étant constitué par la fibrose (stade irréversible).

Si cette classification semble pratique, elle apparaît, dans la réalité, un peu schématique. Et, dès maintenant, au seuil de notre étude sur la lymphocytotoxicité du sérum dans la sarcoïdose, il nous faut insister sur la difficulté de classer certains cas de sarcoïdose en fonction des critères radiologiques seuls, car les frontières entre les différents stades demeurent très floues. Certains auteurs n'ont pas vu régresser des lésions radiologiques étiquetées stade II avec des traitements cortisoniques ; en fait, il s'agissait déjà de malades ayant déjà évolué vers le stade III scléroemphysémateux, inaccessible à la cortisone.

- RAPPEL DES TRAVAUX CONCERNANT L'IMMUNOLOGIE DANS LA SARCOIDOSE - =====

Depuis une quinzaine d'années, l'ère de l'immunologie tend à prendre de plus en plus d'ampleur, s'efforçant de mettre à la disposition du clinicien une batterie de tests pour détecter les mécanismes immunologiques susceptibles d'intervenir dans le déterminisme de cette "maladie". Comme toujours en matière d'immunologie, il nous faut distinguer l'immunité humorale et l'immunité cellulaire. Et nous allons envisager, dans chacun de ces compartiments immunitaires, les différents travaux effectués jusqu'à ce jour, en dehors de ceux de J. BRUN et N. BIOT qui seront étudiés plus loin, et qui font l'objet de cette thèse.

I - L'immunité humorale -

A) L'étude des protéines sériques :

Durant très longtemps, l'étude de l'immunité humorale s'est contentée de l'étude du profil électrophorétique qui permet d'apprécier la concentration relative des globulines, selon leur mobilité dans un champ électrique.

Ainsi, bon nombre d'auteurs ont observé une élévation des protéines totales supérieure à la normale (HARRELL et FISHER (33), REISNER (33), SEIBERG et Collaborateurs (33), LONGCOPE (33) et FREIMAN (33), BASSET (33), TURIAF et Collaborateurs (128) alors que d'autres ont montré chez leurs malades un taux normal avec des modifications du taux des albumines et des globulines (REISNER, CURTIS et GREKIN, RICKER et CLARK, JENCKS (33), FERGUSON et PARIS (33), FROELICH (33), LEBACQ (81), INGESTAD et TRYDING (62) .

a/ le taux des albumines est apparu souvent abaissé :

LONGCOPE (33), SEIBERG et NELSON (33), REISNER (33), HATZMAN (33) JENCKS (33), FROELICH (33), MAYOCK et Collaborateurs (33), LEBACQ (81), NORBERG (92), INGESTAD et TRYDING (62), GOLDSTEIN et ISRAEL (33), NORBERG (33), SELROOS (110) .

Ce fait, joint à l'élévation des globulines, contribue à l'inversion du rapport S/G.

b/ Bien que, dans certains cas, comme l'ont rapporté MATHER et Collaborateurs (33), HUNT (33), GOLSTEIN et ISRAEL, aucune anomalie électrophorétique n'ait été rapportée, l'ensemble des auteurs semble unanime à considérer que le taux des globulines sériques est, habituellement, élevé dans leur ensemble [HARRELL et FISCHER (33), HARRELL (33), BING (33), GUTMAN et Collaborateurs (33), SEIBERG et Collaborateurs (33), CURTIS et GREKIN (33), RICKER et CLARK (33), SUNDERMAN et SUNDERMAN (33), ISRAEL et SONES (33),

LEVITT (33), CUMMINGS et Collaborateurs (33), Mc CUISTON et HUDGINS (33), FROELICH (33), JOHNSON et WAKEFIELD (33), MAYOCK et Collaborateurs (33), LEBACQ (81), GREENBERG et Collaborateurs (33), BASSET (33), NORBERG (92), INGESTAD et TRYDING (62), SILTZBACH (115), GOLDSTEIN et ISRAEL (33), NORBERG (93), SELROOS, TURIAF (128), J. BRUN, N. BIOT et Collaborateurs (16-21)].

En étudiant leur mobilité électrophorétique, l'on peut remarquer que :

- les α_1 globulines apparaissent peu modifiées.

INGELSTAD et TRYDING (62) montrent leur élévation au stade II de la maladie.

- les α_2 globulines : JAMES (33), LEBACQ (81), GREENBERG et Collaborateurs (33), NORBERG (33), INGESTAD et TRYDING (62) ont trouvé ces α_2 globulines élevées.

- les β globulines semblent peu modifiées (SEIBERG et NELSON (33), LEBACQ (81), GREENBERG et Collaborateurs (33), NORBERG sauf en cas d'érythème noueux NORBERG (92) et au stade II de la maladie (INGESTAD et TRYDING) (62).

- la plupart des auteurs trouvent chez leurs patients une élévation des γ globulines [FISHER et DAVIS (33), JAMES (33), SEIBERG et NELSON (33), SUNDERMAN et SUNDERMAN (33), LEVITT (33), Mc CUISTON et HUDGINS (33), JOHNSON et WAKEFIELD (33), LEBACQ (81), GREENBERG et Collaborateurs (33), NORBERG (92), INGESTAD et TRYDING (61-62), SILTZBACH (115), GOLDSTEIN et ISRAEL (33), SELROOS (110)].

Pour NORBERG (92-93), ce taux des γ globulines demeurerait normal jusqu'à l'atteinte du parenchyme pulmonaire, signant le caractère évolutif de la maladie, où il s'élèverait.

SUNDERMAN et SUNDERMAN (33) ont été jusqu'à proposer un profil électrophorétique "en marche d'escalier" pathognomonique de la sarcoïdose, où les globulines s'élèvent progressivement des α_2 aux γ globulines. En fait, il apparaît impossible, sur toutes les données, d'établir un profil électrophorétique propre à la sarcoïdose.

Enfin, ces mêmes auteurs se sont efforcés de confronter ces données biologiques au contexte clinique.

- En fonction du stade radiologique, GREENBERG et Collaborateurs (33) et SILTZBACH (115) n'observent pas de parallélisme, tandis que BASSET rapporte une augmentation des protéines totales et des γ globulines plus fréquemment au stade III qu'au stade I.

- Toutes ces anomalies biologiques rencontrées apparaissent d'autant plus fréquentes que la maladie semble plus évolutive.

JOHNSON et WAKEFIELD (33) et GOLDSTEIN et ISRAEL (48-49) trouvent plus d'anomalies électrophorétiques chez les sujets de race noire que chez les sujets de race blanche atteints de sarcoïdose.

- Enfin, l'érythème nouveau modifie le profil électrophorétique en augmentant les α_2 et β globulines sans influencer sur les γ globulines (NORBERG).

Il nous faut citer les travaux de NORBERG (33) constatant que la protidémie, chez le sarcoïdique, augmentait avec l'orthostatisme.

B) L'étude des immuno-globulines :

La technique d'immuno-électrophorèse et d'immuno-diffusion a encore étendu le champ des recherches. Dans l'état actuel de nos connaissances, le dosage des différentes immuno-globulines ne fait pas apparaître d'éléments prépondérants, d'autant plus que les différents dosages portent sur de petites séries. Aucune convergence ne se dégage des différentes études.

PATNODE (33) et Collaborateurs constatent seulement une augmentation des IgG ; BUCKLEY et Collaborateurs (26), DADDI et Mme GIALDRONI-GRASSI (37) une augmentation des IgA.

HUNT (33) montre que les sujets blancs (14 cas) atteints de sarcoïdose voient augmenter tantôt leurs IgA (1 cas), tantôt leurs IgM (1 cas), tantôt leurs IgG (1 cas), tandis que les 5 sujets noirs ont leurs trois types d'immuno-globulines élevées.

MUSTAKALLIO (33) et Collaborateurs observent, chez 51 cas, une augmentation des IgM au stade aigu de la maladie, les IgA et IgG étant élevées lors de l'apparition de lésions parenchymateuses radiologiquement visibles.

Pour NORBERG (93), l'élévation des IgA et des IgM apparaît nettement dans les sarcoïdoses confirmées histologiquement et associées à un érythème nouveau. Les IgG paraissent élevées dès le stade I et très augmentées aux stades II et III.

CHAPMAN et CLARK (28), en étudiant 12 sérums, constatent une élévation des IgA chez 9 patients et des IgM chez 2 patients.

Pour TURIAF et Collaborateurs (127-128), les anomalies biologiques affectent surtout les IgM avec aucune différence en fonction du stade I ou II, et davantage les Antillais que la race blanche.

GOLDSTEIN et Collaborateurs (49) observent, chez 12 sujets atteints de sarcoïdose, des IgM élevées dans 3 cas. Dans les stades I et II ce sont surtout les IgA et les IgM qui sont élevées ; au stade III, ce sont les IgG et les IgM. Le traitement corticoïde ne modifie pas les taux d'immuno-globulines.

SIMECEK et Collaborateurs (119) montrent une élévation des IgA, parfois des IgM ou des IgG, parfois même une baisse des IgG.

Pour SHARMA et Collaborateurs (33), les anomalies portent surtout sur les IgG (56 %), parfois sur les IgA (27 %) et rarement sur les IgM (13 %).

CELIKOGU et Collaborateurs (27) mettent en évidence une élévation des trois types d'immuno-globulines alors que WENDEL et Collaborateurs (133) ne révèlent, chez 50 sarcoïdiens, aucun trouble portant sur les immuno-globulines.

Chez les malades de BUCKLEY et Collaborateurs (26), ce sont au contraire les IgG et les IgM qui sont augmentées (IgG plus élevées chez les Blancs, IgM seulement élevées chez les Noirs et surtout chez les femmes).

Pour J. BRUN, N. BIOT, J. KOFMAN et M. PERRIN FAYOLLE (16-17-21-23-24), ce sont les IgG qui seraient augmentées dans la sarcoïdose comme pour VEIEN (131).

C) L'étude de la réponse immunitaire des sujets atteints de sarcoïdose aux agressions antigéniques

montre que l'acquisition des anticorps vis-à-vis de divers antigènes apparaît normale par rapport à des sujets normaux.

Ceci a été constaté par GREENWOOD et Collaborateurs (33) vis-à-vis d'une hémolysine, BARR et FAIRLEY (33) vis-à-vis d'anatoxine tétanique, GREENWOOD et Collaborateurs (33) vis-à-vis d'anatoxine tétanique, PERSELLIN et Collaborateurs (33) vis-à-vis du vaccin TAB, SONES et ISRAEL (33) vis-à-vis du vaccin anticoquelucheux, QUINN et Collaborateurs (33) avec l'antigène ourlien.

Seuls SANDS et Collaborateurs (33) obtiennent un taux d'agglutinines supérieur à la normale en injectant 1 ml de sang incompatible à 13 sarcoïdiens.

D) Recherche d'une étiologie précise de la sarcoïdose

De nombreux auteurs ont recherché, dans le sérum des malades atteints de cette maladie des anticorps spécifiques :

- a/ dirigés contre les antigènes mycobactériens,
en raison de la similitude anatomoclinique qui peut exister entre sarcoïdose et tuberculose.

1°/ Par le test d'hémagglutination de Middlebrook-Dubos
(positif chez 76 % des sujets tuberculeux [GERNEZ, RIEUX et TACQUET (33)]).

La plupart des auteurs [FLEMMING et Collaborateurs (33), ROTHBARD et Collaborateurs (33), ODEGAARD et Collaborateurs (33), MULLER (33), ULSTRUP (33), SPANBERG (33)] semblent unanimes à admettre des pourcentages identiques ou proches chez les sujets sains et chez les sujets porteurs de sarcoïdose.

2°/ Ce que confirment CARNES et RAFFEL (33) par la réaction de fixation du complément vis-à-vis d'un certain nombre d'antigènes du Bacille de Koch.

3°/ De même, le test d'agglutination de la bentonite [WALLACE et Collaborateurs (33)] recherchant l'apparition d'anticorps agglutinant les particules de bentonite sensibilisées par un antigène extrait du BCG, n'apporte pas d'arguments décisifs en faveur d'une parenté immunologique entre la sarcoïdose et la tuberculose.

- b/ De nombreuses recherches d'anticorps dirigées contre des mycobactéries atypiques entreprises par CHAPMAN (29), PEPYS (33), SCADING (33), SPEIGH (33), REID (33), ont montré que les sujets atteints de sarcoïdose semblent aptes à former des anticorps spécifiques des mycobactéries atypiques. Mais, en raison de la prévalence des infections à mycobactéries atypiques selon les régions, il faut confronter ces résultats par rapport à des sujets témoins provenant des mêmes régions.
- c/ MANKIEWICZ et VAN WALBEEK (33) ont mis en évidence, chez les sarcoïdiens, l'absence d'anticorps antimycobactériophages.

Pour ces auteurs, la sarcoïdose serait due à la fois à une infection de mycobactéries atypiques et de mycobactériophages, ces derniers pouvant s'exprimer librement en l'absence d'anticorps. Cette hypothèse semble se vérifier en isolant chez certains sarcoïdiens de telles mycobactéries et en obtenant des lésions sarcoïdiques après avoir injecté à un cobaye, dont on a déprimé le système immunitaire, des bacilles tuberculeux et des particules lytiques du phage DS 6A.

Une autre série d'expériences a montré que des cobayes vaccinés par le BCG perdent leur allergie tuberculinique après injection intra-péritonéale de mycobactériophages.

Mais BOWMAN a montré que le sérum des sarcoïdiens (70 cas) contient une activité neutralisante vis-à-vis des phages D I9, Léo et RI dans 91 à 98 % des cas.

- d/ Enfin, divers anticorps ont été mis en évidence :

PEPYS (33) trouve une réaction normale, voire augmentée, du sérum sarcoïdien vis-à-vis d'extraits de foin moisiss.

FAVEZ et LEUNENBERGER (44) ont mis en évidence des titres élevés d'anticorps circulants dirigés contre la suspension de Kveim par hémagglutination dans 98,5 % des cas de sarcoïdose (140 patients) et dans 10 % des cas d'affections diverses (138 patients). Chez 120 témoins, les titres ont été égaux ou inférieurs à 1/80.

ELLING et FABER (33), par immune-fluorescence, ont montré la présence d'anticorps antimitochondries dans 30 % des sérums de sarcoïdiens, alors qu'il n'y en a que dans 4 % des sérums normaux.

CZERNIELEWSKI (33) a recherché des auto-anticorps anti-leucocytaires dans 2 cas de sarcoïdoses, sans que l'on puisse en tirer quelques conclusions.

Comme dans d'autres affections, des anticorps sériques dirigés contre le virus herpès-like ont été mis en évidence [HIRSHAUT et Collaborateurs (33)].

KALLINGS et LOFGREN (33), en étudiant l'activité neutralisante du sérum de 90 sarcoïdosiens vis-à-vis du coliphage T2, ont montré une activité neutralisante normale chez 70 des 90 sérums. Chez les 20 patients n'ayant pas cette activité, ils ont trouvé une activité hémolytique normale, ce qui tend à prouver que la baisse du pouvoir neutralisant du sérum sarcoïdien serait due à un défaut en anticorps naturels, indépendamment du complément.

Quelques auteurs ont obtenu des tests en latex positifs dans la sarcoïdose de 4 à 32 % selon les auteurs, sans que ce test puisse avoir une signification spécifique [KUNKEL et Collaborateurs (33), MULLER et Collaborateurs (33), ISRAEL et Collaborateurs (63), JAMES (33), BASSET (33), SELROOS (33), TURIAF et Collaborateurs (128)].

Enfin, RACOVEANU, DANCESCO et BERCEANU, par la méthode de l'agglutination passive des hématies sensibilisées (BOYDEN) et par celle de la fixation du complément, ont mis en évidence des anticorps anti-poumon dans 7 cas sur 11 sarcoïdoses biopsiées.

VEIEN (131) a mis en évidence, dans le sérum des sarcoïdiens, des autoanticorps antinucléaires et antithyroïdiens, et constaté chez eux l'absence d'anticorps antimitochondries.

e/ Enfin, il faut noter que SILTZBACH n'a pas trouvé d'immunoglobulines au sein des lésions granulomateuses des ganglions sarcoïdiens alors que WANSTRUP (33), en utilisant des techniques d'immuno-fluorescence, met en évidence des IgA, IgG et IgM et du complément. Plus tard, ELLING et WANSTRUP (33) observent la présence d'IgD.

En somme, il existe de nombreuses divergences selon les auteurs, en ce qui concerne les troubles de l'immunité humorale constatée dans la sarcoïdose, qui semblent porter surtout sur les immunoglobulines.

II - L'immunité cellulaire -

En ce qui concerne l'immunité cellulaire, les recherches s'orientèrent dans trois principales directions :

- L'allergie cutanée à la tuberculine et à d'autres substances,
- L'étude des lymphocytes chez les sujets atteints de sarcoïdose,
- Enfin, la réaction de Kveim.

Nous allons successivement rappeler les principaux travaux effectués dans chacun de ces domaines.

A) Les réactions cutanées :

Parmi celles-ci, la plus connue et la plus étudiée fut la réaction à la tuberculine.

a/ l'anergie tuberculinique

dans la sarcoïdose est connue et a été rapportée dès 1913 par JADASSOHN (66), et en 1915 par BOECK. Sa fréquence se situe, selon les innombrables statistiques, entre 31 et 96,60 % des cas.

De nombreux travaux ont mis en évidence le fait que de nombreux sujets sarcoïdiens ont été en contact avec le Bacille de Koch, éliminant par là même toute absence de contact avec le Bacille de Koch : CITRON et SCADDING (33) rapportent des calcifications pulmonaires, vestiges de primo-infection chez 36 % de leurs malades, tout comme BJORNSTAD (33), LOFGREN et LUNDBACK (83), RUDBERG-ROSS (33). Enfin, NITTER (33), LOFGREN et LUNDBACK (83), BRUN et PERRIN-FAYOLLE (15), HOSODA et Collaborateurs (59) ainsi que TURIAT (126) ont rapporté des cas de sarcoïdose avec virage de l'allergie tuberculinique de la positivité vers la négativité.

LOFGREN et Collaborateurs (33), FORGACS et Collaborateurs (47) ainsi que ROSTENBERG (33) ont montré que le BCG est détruit dans les mêmes délais chez les sarcoïdiens et chez les individus normaux, ce qui élimine l'hypothèse de la destruction des mycobactéries par le processus sarcoïdien.

L'hypothèse de JADASSOHN (66) définissant la sarcoïdose comme une tuberculose avec anergie positive (par neutralisation de la tuberculine) a été infirmée par URBACH, SONES et ISRAEL (129). En effet, il apparaît impossible d'induire une sensibilité cutanée à la tuberculine chez des sujets sains par un transfert passif de lymphocytes de sarcoïdiens.

PYKE et SCADDING (100) pensent que l'anergie tuberculinique serait due à des γ globulines qui empêcheraient la liaison locale tissulaire de la tuberculine. Et les auteurs précédents, ainsi que CITRON et SCADDING (33) arrivent à positiver des réactions négatives chez les sarcoïdiens en rajoutant, soit localement, soit par voie générale, des corticoïdes, ce que ne retrouvent pas LEBACQ (81), BERNTON et CUMMINGS (33).

De très nombreux travaux se sont efforcés de mettre en évidence, dans les sérums des sujets sarcoïdiens, une substance dite "anti-cutine" susceptible de réduire la taille des réactions tuberculiniques (MARTENSTEIN (33), KISSMEYER et SCHULTZ (33), RAMEL, STEIN (33), HORTON et Collaborateurs (33), PINNER et Collaborateurs (33), BLOCH (33), WELLS et WYLLIE (33), RILEY (33), STIRLING (33), MASCHER (33), ROSTENBERG et BREBIS (33)). Mais URBACH, SONES et ISRAEL (129), LAWRENCE et LEBACQ (33), en injectant des lymphocytes de sujets allergiques à la tuberculine à des sarcoïdiens anergiques, parviennent à positiver leur réaction cutanée et infirment la théorie précédente à laquelle seuls

souscrivent encore DADDI et Mme GIALDRONI-GRASSI (38). KOHOUT (76), en réalisant des expériences identiques aux précédentes, parvient à des conclusions analogues, ajoutant que la durée pendant laquelle le test reste positif dépend du nombre de lymphocytes administrés.

Pour SEEBERG (33), JAMES et PEPYS (67), l'allergie négative à la tuberculine des sarcoïdiens serait plus une hypoergie qu'une anergie. En effet, le pourcentage des sujets anergiques diminue avec la quantité de tuberculine utilisée pour le test ou avec l'utilisation de "tuberculine dépôt", tuberculine en suspension huileuse qui prolonge la durée du séjour au point d'injection, tout comme l'injection de corticoïdes associée qui retarde la dispersion de la tuberculine dans le derme (PYKE et SCADDING (100), CITRON et SCADDING (33)). De même, EPSTEIN et MAYOCK (33) démontrent que les sarcoïdiens réagissent comme les témoins à des stimuli antigéniques "forts".

Si de nombreux auteurs, comme nous l'avons déjà écrit, ont trouvé des "anergies" dans la sarcoïdose de 60 à 80 % selon les statistiques au cours de la maladie, de nombreux travaux ont étudié l'évolution de cette anergie. Avant la maladie, BRUN et PERRIN-FAYOLLE (15) rapportent 9 de leurs 31 malades ayant une allergie positive à la tuberculine, tandis que TURIAF (128) rapporte 28 % de malades. Quant au devenir de cette allergie, les avis divergent ; pour HOSODA et Collaborateurs (59), la restauration de l'allergie cutanée apparaît habituelle quand les lésions radiologiques régressent. Pour BRUN et PERRIN-FAYOLLE (15), c'est un critère de guérison, alors qu'ISRAEL et SONES (64) n'observent pas de restitution de l'allergie cutanée lors de la guérison. Des travaux de TURIAF (128), l'on peut tirer que l'anergie tuberculinique semble plus fréquente à la guérison qu'avant l'extériorisation de la sarcoïdose et que, chez les sujets initialement allergiques, l'anergie persiste après la guérison (44 % des sujets guéris seront "allergiques").

De ces ensembles de travaux, TURIAF conclut que l'anergie tuberculinique est un phénomène acquis qui ne préexiste pas à la maladie, qui n'est pas nécessairement irréversible et que la restauration ou la non restauration de l'allergie tuberculinique peut ou ne peut pas présager des récidives.

De nombreux auteurs [LEMMING (33), WEISSENBAACH (33), SOHIER et GREGOIRE (33), LEIDER et SULZBERGER (33), CORNBLEET (33), ISRAEL (33), BROCARD (33), BEAUMONT (33), RUDBERG-ROSS (33), LEBACQ (81) ISRAEL et SONES (33-122-123), SCADDING (33-106)], en vaccinant des sujets sarcoïdiens avec du BCG, sont parvenus aux conclusions suivantes : la vaccination étant sans effet sur les réactions tuberculiniques, il semble que les sarcoïdiens seraient incapables de répondre normalement à la stimulation antigénique. Et MEYER, ISRAEL et SONES (122-123) ont montré que, lorsque l'allergie tuberculinique est positive, celle-ci demeure positive peu de temps. Et ISRAEL et SONES (122-123) affirment, à partir de leurs travaux, que cette résistance à la vaccination persiste même après la guérison.

b/ les autres tests cutanés :

- Les travaux de FRIOU (33) utilisant la trichophytine, l'ofidomycine, l'antigène ourlien, et d'HOYLE (33) avec la coccidioidine et l'histoplasmine mettent en évidence une hyporéactivité des sarcoïdiens qualitative et quantitative.

Enfin, LORDON (33), en étudiant chez deux groupes de patients, les uns sains, les autres sarcoïdiens, divers antigènes, conclut qu'il n'y a pas de grande différence de réaction dans les deux groupes vis-à-vis des antigènes donnant un faible pourcentage de réactions positives chez les populations normales : PPD, coccidioidine, histoplasmine, et qu'il existe une différence significative entre les deux groupes pour les antigènes donnant des réactions positives chez les témoins : trichophyton, antigène ourlien, candida, PPD 2.

- EPSTEIN et MAYOCK (33), en utilisant chez des sarcoïdiens et chez des témoins trois antigènes :
 - . le premier fort, le pentadecyl catechol (PDC),
 - . le deuxième intermédiaire, dinitro-chloro-benzène (DNCEB)
 - . et le troisième faible, paranitro-sodi-méthyl-aniline,

parviennent aux conclusions de LORDON (33), à savoir que la différence entre sarcoïdiens et témoins sains apparaît plus grande pour des antigènes très répandus, et qu'il y a un parallélisme entre la réponse immunitaire et l'intensité du stimulus. Les travaux de JAMES (33) avec le DNCEB, SHARMA (33) avec le même antigène, parviennent aux mêmes résultats. Seul PEARSON (33) obtient, avec le DNCEB, des résultats discordants par rapport aux précédents.

L'ensemble de ces travaux démontre que l'on observe, dans un grand nombre de sarcoïdoses, un déficit immunologique portant sur les réactions d'hypersensibilité retardée.

B) Les études des lymphocytes -

Dans la sarcoïdose, elles ont été de plus en plus approfondies au fur et à mesure que l'on s'est rendu compte que ces cellules apparaissent, en quelque sorte, comme le support de l'immunité cellulaire ou, pour être plus juste, qu'elles participaient à son déterminisme, comme on l'a vu précédemment.

Quelques auteurs, comme HOFFBRAND (57), observent chez 61 sarcoïdiens, un pourcentage de lymphocytes abaissé, et dans 33 % des cas, un taux inférieur à 1000 lymphocytes par ml. Ce taux semble d'autant plus bas que les sujets sont plus anergiques. Enfin, ce taux semble varier en fonction de l'évolution de la maladie. Et BOTTGER (7) parvient à des conclusions à peu près analogues.

Malheureusement, comme nous allons le voir, un grand nombre de résultats apparaissent discordants.

- a/ La plupart des travaux dans ce domaine se sont orientés vers l'étude de la transformation lymphoblastique, les chercheurs s'appuyant sur le fait que le lymphocyte est capable de se diviser et de se transformer in vitro lorsqu'il est stimulé non spécifiquement par la phytohémagglutinine (P.H.A.) ou spécifiquement par un antigène auquel l'individu donneur a été sensibilisé.

Deux types de techniques furent consacrés à son étude :

- la méthode morphologique consistant à compter les cellules blastiques après étalement sur lame et coloration des cellules par microscopie optique ;
- la méthode isotopique, étudiant l'incorporation d'un précurseur radio-marqué des acides nucléiques (thymidine tritiée pour le DNA, uridine tritiée pour le RNA).

Ainsi, grâce à ces méthodes, on a pu tester la transformation spontanée des lymphocytes des sarcoïdiens, et aussi leur réponse vis-à-vis de nombreux antigènes.

- BUCKLEY et Collaborateurs (26), SILTZBACH et Collaborateurs (II7), ainsi que HIRSCHHORN et Collaborateurs (33) trouvent un pourcentage de cellules blastiques, en l'absence de substance stimulante, plus élevé que chez les témoins, ce que contestent LANGNER et Collaborateurs (33). KATARIA, LOBUGLIO et BROMBERG (33) observent une transformation lymphoblastique spontanée plus importante chez les sarcoïdiens et plus importante dans les sarcoïdoses disséminées que dans celles dont les lésions se limitent à des atteintes thoraciques. Cela serait en rapport avec l'hyperglobulinémie pour HIRSCHHORN (33).
- La réponse des lymphocytes à la PHA paraît abaissée pour BUCKLEY et Collaborateurs (33), TAGLIORETTI et Collaborateurs (33), RICCI et Collaborateurs (33), SELROOS (IO9), SHARMA (33), SILTZBACH et Collaborateurs (II7), JAROSZEWICZ et PIOTROWSKI (33), SELROOS (IO9), ROWLANDS et DANIELE (39).

Pour LANGNER (33), la différence entre les sarcoïdiens et les témoins s'abaisse d'autant plus que la sarcoïdose est moins active. HUNT (33) n'observe pas d'anomalie comme KALDEN et Collaborateurs (72) et FERNANDEZ et Collaborateurs (46). KATARIA, LOBUGLIO et BROMBERG (33) mettent en évidence une diminution de la transformation lymphoblastique par la PHA, seulement dans les sarcoïdoses diffuses.

- La réponse proliférative à la PPD serait normale dans la transformation lymphoblastique pour HIRSCHHORN (33), voire abaissée pour BRANDT et Collaborateurs (33), RICCI et Collaborateurs (33), SILTZBACH et Collaborateurs (II7), NIITU et Collaborateurs (33). Cela vient confirmer l'anergie cutanée à la tuberculine et constituerait, pour GIRARD et PRESS (33), un test plus sensible que l'allergie cutanée.

- La réponse proliférative à la concavaline A paraît diminuée pour KALDEN et Collaborateurs (72) et normale pour FERNANDEZ et Collaborateurs (46).
- L'antigène de Kveim stimule la transformation lymphoblastique (HIRSCHHORN et Collaborateurs (33), SILTZBACH et Collaborateurs (117), ce qui n'est observé que chez les sarcoïdiens.

L'ensemble de ces observations tend à prouver que l'hypoergie tuberculinique est secondaire à une anomalie lymphocytaire et que le test de Kveim a une valeur spécifique.

b/ Des études ont été réalisées aussi sur la migration leucocytaire.

- RICH et LEWIS (33), en cultivant des explants de rate ou de caillots blancs prélevés chez le cobaye tuberculeux, et en rajoutant de la tuberculine, inhibent la migration des cellules. La présence de lymphocytes est indispensable en même temps que celle des macrophages à ce phénomène spécifique.
- CITRON (33), en reprenant les mêmes expériences, n'obtient cette inhibition qu'avec des leucocytes prélevés chez des sujets réagissant à la tuberculine, alors qu'il ne l'obtient pas avec des leucocytes provenant de sujets anergiques normaux ou sarcoïdiens.
- HARDT et WANSTRUP (33) observent les mêmes phénomènes en utilisant l'antigène de Kveim, réalisant un test de Kveim in vitro.
- KATARIA, LOBUGLIO et BROMBERG (73), en dosant le facteur d'inhibition des macrophages exprimé en indice de migration des macrophages (MMI), chez 26 sarcoïdiens histologiquement confirmés, observent une baisse significative du MMI en présence de PPD dans les sarcoïdoses en évolution, et suggèrent que ce test peut s'avérer valable dans l'évaluation de l'activité de la maladie.

FERNANDEZ et Collaborateurs (46) constatent une capacité normale des lymphocytes B et T des sarcoïdiens à produire du MIF in vitro en présence de PHA, et une possibilité, pour les lymphocytes T et non pour les lymphocytes B, d'élaborer du LMF (leucocyte mitogenic factor) en présence de PHA.

c/ Parallèlement, d'autres chercheurs ont imaginé différents tests de lyse leucocytaire.

- Tout d'abord, FAVOUR (33) réalise le test de lyse spécifique leucocytaire en mettant en contact des lymphocytes de souris et de cobayes tuberculeux avec de la tuberculine in vitro. Il retrouve les mêmes résultats ensuite avec des lymphocytes provenant de malades tuberculeux. Mais SEEBERG (33) et BALDRIDGE (33), en reprenant les mêmes méthodes, n'observent pas de différence entre le comportement des lymphocytes des sarcoïdiens et ceux des sujets normaux.

LEBACQ (81) critique cette méthode, affirmant qu'il s'agit, en fait, d'une réaction d'immunité humorale où intervient un facteur plasmatique issu des lymphocytes, le complément s'avérant nécessaire. Il arrive, après réactivation de ce facteur plasmatique, en effectuant un test à la tuberculine (ce dernier test ne modifie en rien les résultats obtenus chez les sujets normaux anergiques à la tuberculine) à obtenir une lyse leucocytaire chez les sarcoïdiens dont l'allergie tuberculinique était positive avant l'éclosion de la maladie.

- PATNODE et Collaborateurs (95), reprenant les mêmes travaux avec de l'antigène de Kveim, obtiennent une lyse leucocytaire spécifique seulement chez les sarcoïdiens dont le test de Kveim est positif.

d/ Diverses études -

- ALEPA et SHERLOCK observent in vitro en mettant en présence :

- . des leucocytes de sarcoïdiens + PHA :
une réponse subnormale ;
- . des leucocytes de sarcoïdiens + PPD :
une absence de transformation ;
- . des leucocytes de sujets normaux anergiques + PPD +
leucocytes de sarcoïdiens anergiques + PPD + surnageant
de leucocytes provenant de sujets allergiques :
une réponse augmentée.

Ils mettent en évidence, dans le surnageant, des cultures de leucocytes de sujets allergiques, un facteur capable de stimuler la transformation des leucocytes de sujets anergiques normaux ou sarcoïdiques.

Puis, en faisant réagir :

- . des leucocytes de donneurs allergiques + PPD :
ils obtiennent une stimulation de la transformation, alors qu'ils observent seulement une inhibition de la transformation en faisant réagir des leucocytes de donneurs allergiques + PPD + sérum sarcoïdien. On peut lever cette inhibition en rajoutant du surnageant de cultures de leucocytes provenant de sujets allergiques.

- J. BRUN, N. BIOT et Collaborateurs, M. PERRIN-FAYOLLE (17-18-19-21-22) mettent en évidence, dans leurs travaux, la résistance des lymphocytes prélevés chez des sarcoïdiens vis-à-vis du sérum antilymphocytaire.

- SNYDER (121), effectuant chez 5 sarcoïdiens une homogreffe, constate un rejet complet au 17ème jour comme chez le sujet normal.

Le malade de LEBACQ tolérera le greffon 10 semaines.

ELTON et ANDREW (42) obtiendront des résultats intermédiaires (rejet à la 5ème semaine). Mais ces études ont été réalisées à l'aveugle, sans tenir compte du degré d'histo-compatibilité.

- Récemment, TOPILSKY constate que la diminution des lymphocytes T, dont nous reparlerons plus loin, apparaît en rapport avec une meilleure fixation des greffes chez les sarcoïdiens. (125)
- Plus récemment, les études entreprises pour préciser les antigènes HLA des lymphocytes de sujets sarcoïdiques ne font pas l'unanimité. En 1972, KVEPPERS, BRACKERTZ et MUELLER, ECKARD (80) concluent, sur un petit nombre de cas, qu'il n'y a pas de concordance entre la sarcoïdose et le système HLA des lymphocytes.

Par contre, en 1976, au Congrès de Paris, V. HOSHINO, H. INOUE, T. UNOKUCHI, Ita TAMAOKI et TIUTI (58) pensent qu'il y a une grande fréquence de l'antigène B I3 sur les lymphocytes des sarcoïdiens, tandis que L.P. RYDER, E. ANDERSEN, A. SVEJGAARD (104) parviennent aux mêmes conclusions pour l'antigène B 8 (leur étude portant sur 117 sarcoïdoses).

C) La réaction de Kveim

Partant de l'hypothèse de WILLIAMS et NICKERSON (33) selon laquelle la sarcoïdose serait d'origine virale, et imaginant un test diagnostique identique au test de FREI dans la lymphogranulomatose vénérienne, KVEIM, en 1941, observe, chez des sarcoïdiens à qui il a injecté une suspension saline de ganglions sarcoïdiens préalablement chauffée, une papule au point de l'injection.

Depuis, de nombreux auteurs ont présenté leurs statistiques à propos de ce test qui a recueilli de nombreux adeptes. Selon les statistiques, l'on trouve entre 26 et 92 % de résultats positifs dans la sarcoïdose KVEIM (33), PUTKONEN (33), DANBOLT et NILSSEN (33), LEIDER (33), NELSON (33), SONDERGAARD (33), NITTER (33), SILTZBACH et EHRLICH (33), ROGERS et HASERICK (33), JAMES et THOMSON (33), ISRAEL et SONES (33), BEAUMONT (33), FERGUSON et PARIS (33), HIRSCH et Collaborateurs (33), WILLIAMS (33), STEIGLEDER (33), TURIAF (33), RAKOWER (33), ANDERSON (33), LEBACQ (33), OLSSON (33), GREENBERG et Collaborateurs (33), BEHREND (33), GOTHE (33), HIRAKO (33), HEALY (33), RAMIREZ (33), JAROSZEWICZ et Collaborateurs (33), MANDI et Collaborateurs (33), SELROOS (33), HURLEY et BARTHOLOMEUSZ (33).

Cette réaction couramment pratiquée consiste à injecter, par voie intradermique, 0,15 ml de la suspension antigénique sur une surface de peau glabre et de repérer si possible, par rapport à un neevus ou à une cicatrice, le point de l'injection. A partir de la 2ème ou 3ème semaine, l'on voit apparaître, en cas de positivité, une papule. Et vers la 6ème semaine, il convient de faire une biopsie à l'endroit de l'injection qui permettra, après examen microscopique, de mettre en évidence des nodules "sarcoid like". La papule peut apparaître dans des délais très variables, de quelques semaines à cinq ans selon PUTKONEN (98).

A partir de là, de nombreux auteurs se sont efforcés de définir la nature de cette réaction.

Le test de Kveim permet l'apparition d'un granulome sarcoïde. Cette réaction s'opère après un temps de latence ; la papule a une évolution lente et prolongée. L'adrénaline et les antihistaminiques ne suppriment pas la réaction, et, dans le sérum des malades sarcoïdiens, l'on ne peut mettre en évidence d'anticorps dirigés contre l'antigène de Kveim.

Les différentes tentatives de transfert sérique pour positiver le test de Kveim se sont soldées par des échecs. Seuls ROGERS et HASERICK (33) ont réussi, chez un sujet sain, à obtenir une réaction de Kveim positive en injectant des globulines de sérums sarcoïdiens associées à l'antigène de Kveim, mais LEBACQ n'a pu retrouver ces résultats.

Des travaux de LEBACQ (81) s'efforçant, par différentes méthodes, de positiver la réaction chez des sujets sains à partir de lymphocytes sarcoïdiens, l'on peut conclure qu'il est possible de transférer la réactivité au Kveim par des leucocytes de sujets sarcoïdiens sensibles au Kveim (l'antigène brut utilisé répondant aux normes d'efficacité et de spécificité).

BEHREND (33), en reprenant les travaux de LEBACQ, parvient aux mêmes conclusions. L'immunité cellulaire semble participer à la genèse de la réaction de Kveim, ce que ne nient pas ISRAEL et GOLDSTEIN (65), mais ils constatent qu'il n'y a aucun accord entre cette réaction et les autres réponses immunitaires, et que le test devient négatif quand disparaissent les adénopathies médiastinales, comme MADDREY et Collaborateurs (33).

La corticothérapie semble diminuer la réaction selon les travaux de ROGERS et HASERICK (33), JAMES et THOMSON (33), SILTZBACH (117), NELSON (33).

Ce test de Kveim semble positif d'autant plus souvent qu'il est pratiqué dans des sarcoïdoses actives récentes, d'après les recherches de SILTZBACH (33) et JAMES (33).

TURIAF et Collaborateurs (126-127) observent que le test de Kveim est positif plus fréquemment chez les sujets anergiques que chez les sujets allergiques à la tuberculine, ce que ne retrouvent pas HANNUKSELA (33), SALO (33), GOTHE (33) et SILTZBACH (116).

D'ARCY HART et Collaborateurs (33), comparant la positivité du test de Kveim après vaccination au BCG, voient, chez 10 sujets sur 19 testés dont les tests tuberculiniques ne se positivent pas, apparaître 10 tests de Kveim positifs (ce qui représente un pourcentage compatible avec ceux cités plus hauts chez des populations de sarcoïdiens) ; ils soulèvent, par là, l'hypothèse que la vaccination du BCG serait à l'origine de la sarcoïdose, d'autant que FRIED et GENZ (33), HOFFBRAND (33), PFISTERER et Collaborateurs (33), BIRKHAUSER (33), ELLMAN (33) et ANDREWS (33), BRUN (14), RICHARDS et STEINGOLD (33), SCADDING (33) ont rapporté des cas de sarcoïdoses après vaccination au BCG.

En fait, les travaux de BRUN et Collaborateurs (14) infirment cette hypothèse car ils n'observent, après 125.000 vaccinations au BCG, que 3 sarcoïdoses. Et, dans une autre série, ils ont suivi 66.580 étudiants entre 1956 et 1962 ; parmi eux, 13.000 ont été vaccinés au BCG. Cinq sarcoïdoses ont été constatées, 4 chez les non vaccinés, une chez les vaccinés.

De même MEYER (89), ISRAEL et SONES (33), COMSTOCK et WEBSTER (33), SUTHERLAND et Collaborateurs (33) parviennent à des conclusions analogues.

Enfin, MITCHEL et Collaborateurs (86), reprenant les travaux de D'ARCY HART (33), ne retrouvent pas les mêmes résultats.

Beaucoup de cliniciens n'utilisent pas le test de Kveim.

a/ car ils contestent sa spécificité :

- I. En effet, l'on a pu obtenir des nodules sarcoïdes chez des sujets en utilisant d'autres substances que l'antigène de Kveim, comme de l'Encre de Chine VOLK (33), des extraits de ganglions leucémiques PUTKONEN (33) ou tuberculeux PUTKONEN (33) avec de la tuberculine [SCHAUMANN et SEEBERG (33), BILLINGS et SHAPIRO (33), SANDOR (33), JAMES (33), DUPONT (33), HURLEY et SHELLEY (33)] avec du BCG [LEMINGS, BJORNSTAD, DANBOLT (33)], mais cela est contesté par BERNSTEIN et SPOOR (33), ROSTENBERG et Collaborateurs (33), FORGACS et Collaborateurs, BEAUMONT ; avec de la lépromine CONVIT et Collaborateurs, WEEKS et SMITH (33), HARREL et HORNE (33), BEAUMONT (33) n'obtiennent que des échecs. Avec des suspensions de tissus sains, avec des extraits de rate, NELSON obtient 7 réactions positives, BEAUMONT observe 2 réactions positives ; DANBOLT (33), SILTZBACH (33) et EHRLICH (33), BEHREND et Collaborateurs (33) obtiennent des résultats négatifs avec des suspensions de rate normale. KENNEY et STONE (33) mettent en évidence quelques résultats positifs avec des extraits de peau et de ganglions prélevés chez des sujets sains.

De là, NELSON (33) conclut qu'il est possible que certains extraits cutanés, ganglionnaires ou spléniques prélevés chez un sujet sain contiennent de petites quantités de substance capable de produire une réaction positive chez des sujets aptes à réagir à l'antigène de Kveim. A partir de nombreux travaux, KOOLIJ (79) admet une spécificité diagnostique au test de Kveim, tout en contestant toute spécificité étiologique.

2. Outre les 2 ou 3% de tests de Kveim faussement positifs, de nombreux auteurs observent des tests de Kveim positifs dans des affections autres que la sarcoïdose.

C'est ainsi que KOOLIJ et GERRITSEN (79) signalent 1/3 de cas de tests positifs dans la lèpre, SONES et Collaborateurs et ISRAEL dans la tuberculose, MITCHELL et Collaborateurs dans la maladie de Crohn (50%), ISRAEL et GOLDSTEIN (65) dans la leucose lymphoïde chronique, la mononucléose infectieuse, la lymphadénite tuberculeuse et dans l'adénite cervicale non spécifique.

D'autres cliniciens reprenant le test de Kveim dans différentes affections, parviennent aux conclusions que le test de Kveim est très rarement positif en dehors de la sarcoïdose [PUTKONEN (33) DANBOLT et NILSEN (33), WADE (33), GOLDMAN (33), NELSON et SCHWIMMER (33), LEBACQ (82), ANDERSON et Collaborateurs (33), SILTZBACH (33), HURLEY et BARTHOLOMEUSZ (33)].

b/ car ils ont de la difficulté à se procurer l'antigène.

Après avoir éliminé le tissu amygdalien, la peau et le tissu osseux, tous les auteurs admettent que les meilleures suspensions antigéniques sont réalisées à partir de rates ou de ganglions sarcoïdosiques PUTKONEN (97).

En fait, le test de Kveim, chez un malade suspect de sarcoïdose, et, à condition de disposer d'un bon antigène, garde toute sa place dans le faisceau d'arguments qui convergent vers le diagnostic de la sarcoïdose.

P R E A M B U L E A L ' E T U D E D E L A
L Y M P H O C Y T O T O X I C I T E D U S E R U M
D A N S L A S A R C O I D O S E

=====

Malgré l'étendue des recherches dont nous nous sommes efforcés de donner un aperçu, la sarcoïdose n'a pas encore livré les secrets de sa pathogénie. Et son champ d'étude semble s'étendre de plus en plus au fur et à mesure de nos découvertes, si bien que ARNAUD, BERNHEIM, GEHANNO, GROSSMANS, LEVY, MALLEVILLE, MENKES, de RIVAL-MAZERE (2) n'ont pas hésité à écrire que "la sarcoïdose progressait dans sa méconnaissance".

Quoiqu'il en soit, dans l'état actuel de nos connaissances, les localisations médiastino-pulmonaires les plus fréquentes de la maladie (puisque, dans la statistique de PAUTRIER, l'on relève 43 % des cas, et dans la thèse d'ORTHOLAN, en 1939, figurent 90 % des cas, ces deux auteurs rapportant à peu près les deux pourcentages les plus extrêmes) posent encore aux pneumologues des problèmes diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

Pour tenter de les résoudre, bon nombre de cliniciens ont fait pratiquer des biopsies cutanées, ganglionnaires, pulmonaires, etc... Mais ces dernières n'apparaissent pas toujours possibles et semblent parfois contre-indiquées en raison du terrain et du risque de voir se constituer, dans les suites, des cicatrices chéloïdes.

Bon nombre d'auteurs utilisent, à ces fins, le test de Kveim, que nous avons défini précédemment, et dont nous avons soulevé les difficultés à trouver de bons antigènes.

C'est pour pallier ces inconvénients que le Professeur BRUN et ses Collaborateurs imaginèrent un test simple : l'étude de la lymphocytotoxicité du sérum dans la sarcoïdose qui occupera la première partie de notre exposé, la deuxième, étant consacrée aux immunoglobulines, peut être support de la précédente, et la troisième aux sous populations de lymphocytes.

Il est bien évident que chaque fois que l'on a parlé et que l'on parlera de sarcoïdose, on entendra "sarcoïdose gangliopulmonaire".

N.B. Nous aurons l'obligeance de lire "la lymphocytotoxicité du sérum" au lieu de "LCT".

- L'ETUDE DE LA LYMPHOCYTOTOXICITE DU SERUM - =====

I - Introduction -

Comme de nombreux auteurs dont nous venons de rappeler les travaux dans la première partie de notre exposé, J. BRUN et ses Collaborateurs ont remarqué, chez certains malades atteints de sarcoïdose, un virage de l'allergie cutanée à la tuberculine de la positivité vers la négativité. Ce phénomène, nullement spécifique de la sarcoïdose, devait faire penser, logiquement, à une dépression de l'immunité cellulaire analogue à celle que J. TRAEGER (19) et ses Collaborateurs avaient constatée chez des sujets ayant subi une greffe de rein et recevant du sérum antilymphocytaire.

Parallèlement, comme HOFFBRAND (57), J. BRUN a observé, dans certains cas de sarcoïdose, des lymphopénies.

Il émet alors l'hypothèse qu'il pourrait exister, dans le sérum des malades atteints de sarcoïdose, un facteur qui pourrait être spécifique ou non et qui serait doué de propriétés lymphocytotoxiques. En fait, cette hypothèse de départ doit reposer sur des phénomènes beaucoup plus complexes, comme on le verra plus loin, puisque l'allergie cutanée à la tuberculine peut être positive en cas de sarcoïdose avérée et que, lors de la guérison d'une sarcoïdose, la lymphocytotoxicité du sérum peut redevenir normale sans que l'allergie cutanée à la tuberculine redevienne positive.

Au même moment, les premières études de J. BRUN et N. BIOT mettent en évidence une résistance, plus importante que chez les sujets normaux, des lymphocytes prélevés chez des sarcoïdiens vis-à-vis du sérum antilymphocytaire.

Il nous restait à étudier, chez chaque malade atteint de sarcoïdose, le comportement de leur sérum en présence de lymphocytes normaux et étrangers, et de les comparer à des lots témoins de sérums de sujets sains ou atteints d'affections diverses, en particulier tuberculeuses (la tuberculose prenant souvent des aspects radiologiques comparables à la sarcoïdose).

II - Méthode de dosage de la lymphocytotoxicité -

Nous nous sommes inspirés de la technique d'ENGELFRIED (43), légèrement modifiée par M. CARRAZ et ses Collaborateurs, qui est utilisée pour le titrage des sérums antilymphocytaires. Nous avons retenu comme taux de lymphocytotoxicité le pourcentage de lyse de lymphocytes normaux obtenu avec une dilution du sérum du malade sarcoïdosique au 1/128. La réaction s'effectue en trois étapes :

a/ Dans un premier temps, il convient de préparer une suspension de lymphocytes prélevés chez des sujets sains. Le sang est prélevé à jeun sur héparine (liquesmine Roche du 1/25ème, 1 millilitre pour 10 millilitres de sang). Pour réaliser l'absorption sélective des granulocytes, on filtre le sang sur une colonne de nylon à l'étuve à 37° (Rhodiaceta, bourre de nylon Td 3, coupe 40, frisure 7,8) dans des colonnes en verre. Puis, au sang filtré, on ajoute un quart de son volume de Dextran à 5 % dans du sérum physiologique Dextran clinical grade, poids moléculaire moyen 100.000-200.000. On laisse sédimenter trente minutes à 37° puis on recueille le surnageant. On le centrifuge dix minutes à 1.200 tours par minute. On rejette la phase supérieure et l'on remet en suspension le culot dans 5 millilitres de liquide de Hanks, puis l'on procède à une nouvelle centrifugation à 1.200 tours par minute, après avoir numéré les lymphocytes à la cellule de Thomas. Enfin, après avoir rejeté le surnageant de cette deuxième centrifugation, on remet le culot en suspension dans du sérum humain AB chauffé une demi-heure à 56°, dilué à moitié avec du Hanks et ajusté à 7.000 lymphocytes par millimètre cube. La suspension de lymphocytes apparaît alors prête à l'emploi et peut-être stockée 36 heures à + 4°C.

Pour éviter toute cause d'erreur, il convient d'insister sur les qualités particulières de la préparation de lymphocytes :

- la richesse de la suspension semble indispensable et doit se situer environ à 7.000 lymphocytes par millilitre dans du liquide de Hanks qui permet, si cela est nécessaire, une conservation de la préparation durant 36 heures à + 4°C.
- la pureté de la suspension doit être vérifiée à la cellule de Thomas pour éviter la présence de tout granulocyte et de toute hématie.
- la qualité de la suspension doit être telle que, mise en présence du sérum antilymphocytaire étalon de l'Institut Pasteur (de titre 1/512) dilué au 1/128ème, on provoque une lyse des lymphocytes au minimum de l'ordre de 85 %. En effet, nos recherches nous ont appris qu'en un certain nombre de cas, les lymphocytes de sujets sarcoïdiques pouvaient acquérir, au moins pour un temps, une résistance vis-à-vis du sérum antilymphocytaire, surtout lors des poussées évolutives de la maladie. Ce qui revient à dire que le prélèvement des lymphocytes doit s'effectuer chez des sujets sains, et que cette dernière manoeuvre est effectuée pour éliminer des lymphocytes prélevés chez des sujets porteurs d'une sarcoïdose latente, ainsi que cela s'est produit pour une de nos laborantines dont les lymphocytes avaient, lors d'une réaction, servi de témoins.

b/ Dans un deuxième temps, on dilue le sérum à étudier avec de l'eau physiologique tamponnée à pH 8. En partant d'une dilution mère au 1/128ème, on réalise 4 dilutions : 1/128ème, 1/256ème, 1/512ème, 1/1024ème (l'on ne retient comme résultat que le pourcentage de lyse obtenu pour une dilution au 1/128ème.

c/ Le troisième temps constitue la réaction proprement dite avec mise en présence dans chaque tube :

- 3 gouttes de la dilution du sérum,
- 1 goutte de la suspension de lymphocytes,
- 1 goutte de complément bien homogénéisé (complément préparé à partir de sérum de sang frais de lapin conservé à - 20°C et n'ayant pas subi d'absorption préalable).

Chaque tube est laissé 30 minutes au bain-marie à 37°C ; puis, l'on rajoute dans chaque tube une goutte de Trypan bleu (préparé par une dilution au 1/2 avec eau physiologique tamponnée d'une solution mère de Trypan à 2% dans l'eau distillée). Et l'on replace les tubes 10 minutes au bain-marie avant d'effectuer la lecture. Dès la sortie du bain-marie, l'on agite les tubes pour remettre les cellules en suspension. Enfin, dans une cellule de Burker, on compte 100 lymphocytes et l'on établit le pourcentage de lymphocytes lysés ou morts (ce sont ceux colorés en bleu par le bleu de Trypan).

Le résultat en pourcentage de lymphocytes lysés est donné par rapport aux lymphocytes totaux.

Il faut souligner l'importance de la réaction à 37°C. En effet, à 15°C, la réaction antigène anticorps ne se produit pas, ce qui tend, dès à présent, à montrer que les anticorps antilymphocytaires en présence seraient des lymphocytotoxines chaudes, qui semblent presque toujours des alloanticorps essentiellement rencontrés chez des polytransfusés ou des multipares, comme l'ont montré les travaux de J. SEIGNALET (107-108).

Cependant, il faut noter que DANIELE et ROWLANDS (39), chez 9 des 15 sérums de sarcoïdose en évolution de stade II, mettent en évidence des anticorps contre les lymphocytes T par la technique d'inhibition des rosettes et par immunofluorescence indirecte à 15°C.

III - Résultats globaux -

Nous avons étudié 188 sérums de malades porteurs de sarcoïdose. Le diagnostic a été réalisé sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques, anatomopathologiques et évolutifs. Ces 188 sérums concernent 126 hommes et 62 femmes entre 19 et 71 ans, dont 149 entre 18 et 50 ans.

D'après les travaux précédemment réalisés par J. BRUN et N. BIOT (17-18-19-21-22-23-24-25), toute lyse de lymphocytes supérieure à 10 % doit être considérée comme pathologique ; un taux inférieur à 10 % peut être considéré comme normal ; la zone des 10 % constitue une zone intermédiaire, pouvant permettre discussion sur son caractère pathologique, ce que nous préciserons ultérieurement.

Nous avons également testé 90 sérums prélevés chez des sujets sains, afin de comparer la lymphocytotoxicité des sarcoïdiens à celle des sujets sains.

Parmi les 188 sarcoïdiens, nous avons obtenu chez 108 sujets une lymphocytotoxicité supérieure à 10 % ; 22 sujets présentaient un taux égal à 10 % et 58 sujets un taux de lymphocytotoxicité inférieur à 10 %. La moyenne ($\bar{x}$) de la lymphocytotoxicité de ces 188 sarcoïdiens s'est montée à 12 (cf. tableau N° 1).

Parmi les 90 témoins sains, nous avons remarqué 87 sujets présentant un taux de lymphocytotoxicité inférieure à 10 %, 3 sujets un taux égal à 10 % et un sujet seulement un taux supérieur à 10 %. La moyenne de la lymphocytotoxicité du sérum des sujets sains a été trouvée à 6,93 (cf. tableau N° 1).

	Nombre de cas	L C T < 10 % normale	L C T = 10 %	L C T > 10 %	Moyenne $\bar{x}$
Sarcoïdose	188	58 31 %	22 12 %	108 57 %	12
Sujets sains	90	86 96 %	3 3 %	1 1 %	6,93

Tableau N° 1 - Test de lymphocytotoxicité (LCT)
au cours de la sarcoïdose

IV - Calcul de la moyenne et de l'écart type -

D'après les travaux précédemment réalisés par J. BRUN, N. BIOT, M. PERRIN-FAYOLLE et J. KOFMAN, la valeur-seuil de la lymphocytotoxicité du sérum au delà de laquelle le taux de la lymphocytotoxicité peut être considéré comme pathologique a été fixée à 10.

Il nous a paru intéressant de reconsidérer cette valeur et de l'éclairer par des données statistiques précises. Nous avons écarté de notre étude statistique toutes les sarcoïdoses dont le stade n'a pu être précisé (37 cas), ce qui ne diminue en rien la valeur statistique de nos travaux. Et nous avons calculé la moyenne et l'écart type concernant la lymphocytotoxicité de 151 sérums de sarcoïdiens et de 90 sérums de sujets sains, indemnes de toute sarcoïdose.

La moyenne de la lymphocytotoxicité des sarcoïdiens se monte à 12,67, et celle des témoins à 6,93 ; l'écart type des sarcoïdiens à 4,64, et celui des témoins à 1,66.

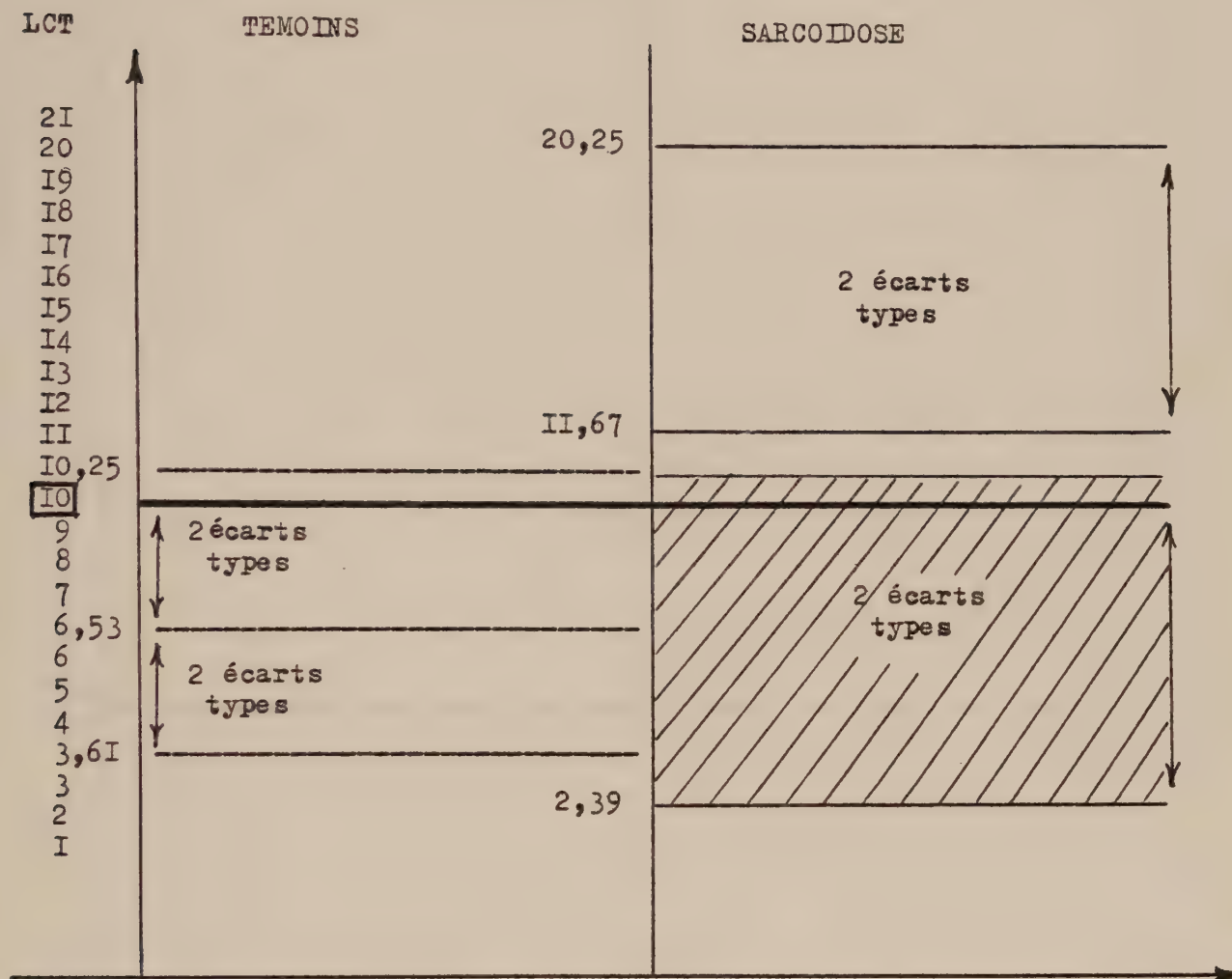
C'est ce que nous avons résumé sur le tableau N° 2 ci-après.

	NOMBRE	MOYENNE $\bar{x}$	ECART TYPE
Témoins	90	6,93	1,66
Sarcoïdoses	151	11,67	4,64

- Tableau N° 2 -

Le tableau N° 3 permet, entre autres, de montrer qu'il existe une zone de chevauchement entre les valeurs des témoins et celles des sarcoïdoses pratiquement concentrée dans les valeurs inférieures à IO. Toutes les valeurs des sérums situées à IO, et, à plus forte raison, au-dessus de IO, peuvent être considérées comme pathologiques.

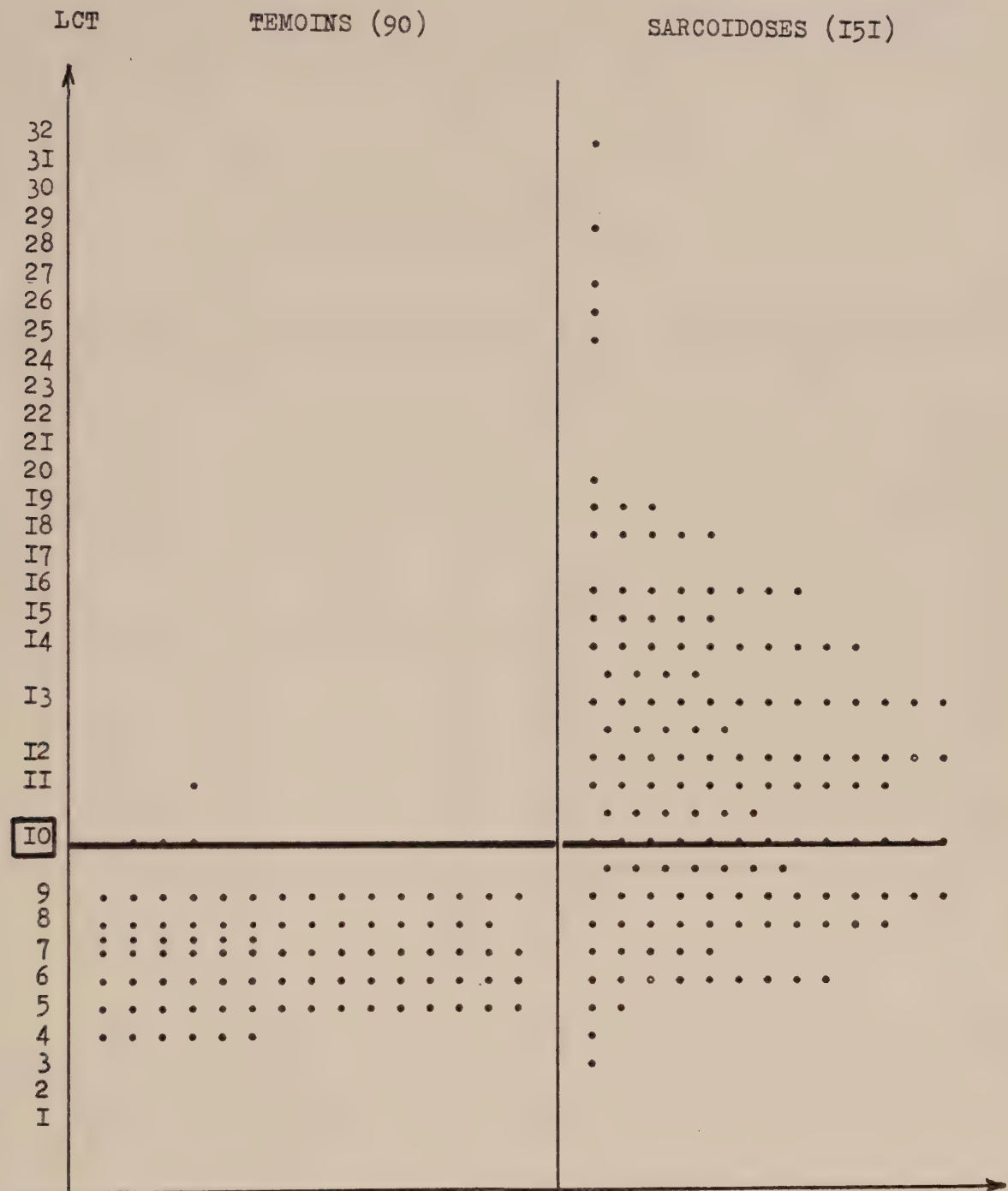
Il ressort de là que la valeur de IO prise comme valeur-seuil de référence se trouve bien à sa place, autorisant, d'après les calculs, une erreur par excès de 5 % environ.



- Tableau N° 3 -

- En ordonnée, LCT
- LCT = IO = valeur seuil
- ligne pleine pour la moyenne des sarcoïdoses avec le double de l'écart type.
- ligne en pointillé pour la moyenne des témoins avec le double de l'écart type.
- hachuré : le chevauchement.

De plus, le test de Student (test t) a montré qu'il existait une différence très significative entre les valeurs des témoins et celles des sarcoldiens ($\alpha < 10^{-3}$) (cf. tableau N° 4)



- Tableau N° 4 -

- En ordonnée, on note la lymphocytotoxicité (LCT).
- Les points symbolisent les sérums des sujets.

LCT = 10 = valeur seuil

V - Comparaison des taux de la lymphocytotoxicité du
sérum entre les divers stades de la sarcoïdose

Comme nous l'avons déjà souligné, il apparaît très difficile de classer les sarcoïdoses sur des critères radiologiques ou cliniques isolés, en raison de l'évolution souvent imprévisible de la maladie. Néanmoins, nous avons classé nos 151 sarcoïdoses en appréciant le stade radiologique lors de leur premier séjour à l'hôpital.

Ainsi avons-nous observé :

- 60 sarcoïdoses au stade I,
- 69 sarcoïdoses au stade II,
- 22 sarcoïdoses au stade III.

Le tableau N° 5 résume le nombre et le pourcentage de sarcoïdoses ayant une lymphocytotoxicité inférieure à 10 et égale ou supérieure à 10, ainsi que la moyenne et l'écart type de chacune des catégories.

STADE	NOMBRE	LCT < 10 %	LCT ≥ 10 %	MOYENNE $\bar{x}$ et ECART TYPE
I	60	15 (25 %)	45 (75 %)	$\pm$ 11,92 4,52
II	69	19 (28 %)	50 (72 %)	$\pm$ 12,26 4,85
III	22	15 (68 %)	7 (32 %)	$\pm$ 9,55 3,77

- Tableau N° 5 -

La comparaison statistique de la lymphocytotoxicité des sérums de sarcoïdiens aux différents stades de la maladie, entre eux d'une part, et par rapport à la lymphocytotoxicité des témoins d'autre part, a été réalisée par la technique de l'analyse des variances, en tenant compte du fait que l'échantillon des sarcoïdoses au stade III est un petit échantillon.

La comparaison statistique du stade I au stade II ne permet pas de mettre en évidence une différence significative, alors que celle du stade I au stade III fait apparaître une différence à la limite de la signification ($\alpha = 0,05$) et que le stade I semble significativement très différent des témoins ($\alpha < 10^{-3}$).

La comparaison statistique du stade II et du stade III fait apparaître une différence significative ($\alpha < 0,02$) ainsi que la comparaison du stade II et des témoins ($\alpha < 10^{-3}$). Quant au stade III, il semble aussi très nettement différent des témoins ($\alpha < 10^{-5}$).

En somme, il ressort de cette étude qu'il n'y a pas de différence statistique significative entre la lymphocytotoxicité du sérum mesurée au stade I et au stade II, alors qu'il existe une différence significative entre les stades I et II d'une part, et III d'autre part (chacun de ces stades I, II, III apparaissant statistiquement différents des témoins).

VI - Comparaison des taux de la lymphocytotoxicité du sérum entre les sarcoïdoses présentant une allergie tuberculinique positive et celles présentant une allergie tuberculinique négative.

L'un des faits cliniques ayant orienté nos recherches de départ (cf. travaux J. BRUN, N. BIOT, J. TRAEGER et Collaborateurs (19) apparaît incontestablement avoir été le virage de l'allergie tuberculinique de la positivité vers la négativité. Selon les statistiques précédemment citées, le pourcentage d'allergie négative à la tuberculine s'élève aux alentours de 70 %.

Il semblait naturellement intéressant de vérifier et de comparer la lymphocytotoxicité des sujets sarcoïdiens avec allergie tuberculinique positive à celle de ceux avec allergie tuberculinique négative.

Nous avons vérifié l'allergie tuberculinique chez 137 sarcoïdiens parmi les 151 sarcoïdoses. Nous avons constaté 102 sarcoïdiens ayant une allergie tuberculinique négative et 35 ayant une allergie tuberculinique positive. Le tableau N° 6 résume l'ensemble de ces résultats.

	NOMBRE	MOYENNE $\bar{x}$
Sarcoïdoses avec allergie tuberculinique négative	102 (75 %)	12,03
Sarcoïdoses avec allergie tuberculinique positive	35 (25 %)	10,91

- Tableau N° 6 -

L'application du test de Student (test t) à l'ensemble de ces données n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative ($\alpha > 0,10$).

Il ressort de là que, dans la recherche d'une sarcoïdose, il apparaît aussi intéressant de calculer la lymphocytotoxicité du sérum dans les sarcoïdoses à allergie tuberculinique négative que dans celles à allergie tuberculinique positive.

VII - Comparaison de la lymphocytotoxicité du sérum des sarcoïdoses avec celle du sérum des tuberculeux (tuberculose gangliomédiastinale)

J. BRUN, dès 1970, en collaboration avec J. TURIAF, le premier, a dissocié la sarcoïdose de la tuberculose, ce qui, au départ, ne semblait pas évident, étant donné la ressemblance étroite entre ces deux affections, qui posent encore souvent au clinicien un problème de diagnostic différentiel.

Aussi, il nous a paru intéressant de comparer la lymphocytotoxicité obtenue dans la sarcoïdose (151 cas) à celle mesurée dans la tuberculose gangliomédiastinale (37 cas) et à celle obtenue chez les témoins.

	NOMBRE	MOYENNE $\bar{x}$	LCT < 10 %	LCT ≥ 10 %
Témoins	90	6,93	86 (96 %)	4 (4 %)
Sarcoïdoses	151	11,67	49 (33 %)	102 (67 %)
Tuberculoses	37	6,05	31 (84 %)	6 (16 %)

- Tableau N° 7 -

Le tableau N° 7 met en évidence que 16 % des tuberculeux seulement ont une lymphocytotoxicité supérieure ou égale à 10 %.

Si l'on envisage le problème sous l'angle des moyennes, il ressort du tableau N° 7 des moyennes très significativement différentes entre les tuberculeux et les sarcoïdiens.

Le test t a montré une différence significative entre la lymphocytotoxicité des sarcoïdiens et celle des tuberculeux ($\alpha < 10^{-3}$) tandis que, entre les sarcoïdoses et les témoins, on n'a pas pu mettre en évidence de différence significative ($\alpha > 0,10$), ce qui vérifie les données précédemment établies.

Il ressort de là que la lymphocytotoxicité du sérum garde toute sa valeur pour établir le diagnostic de la sarcoïdose et pour éliminer une tuberculose.

VIII - L'étude de la lymphocytotoxicité du sérum des malades porteurs d'histiocytose X pulmonaire -

Nous avons également étudié la lymphocytotoxicité du sérum de 6 malades souffrant d'histiocytose X à manifestation pulmonaire, et confirmée par des données anatomopathologiques exclusives. En effet, les radiographies de ces malades prenaient l'aspect d'une miliaire, pouvant simuler une sarcoïdose de stade II.

La lymphocytotoxicité de ces malades s'est toujours située en dessous de 10 % chez 5 malades, sauf chez un malade où elle se situait à 10 %.

S'il semble que la lymphocytotoxicité du sérum soit normale dans les histiocytoses X, il paraît cependant difficile de l'affirmer, étant donné le petit nombre de cas.

IX - L'étude de la lymphocytotoxicité du sérum dans diverses affections autres que la tuberculose et la sarcoïdose -

Nous avons constaté une élévation de la lymphocytotoxicité du sérum au-delà des limites normales dans diverses affections autres que la tuberculose et la sarcoïdose :

- dans 12 cas (40 % des cas) de cancers bronchiques sur 30 cas,
- dans un cas de maladie asthmatique sur 40,
- dans 5 cas sur 5 de collagénose (lupus érythémateux),
- dans une pneumopathie de type Liebow sur un cas étudié,
- dans 3 leucoses sur 4 (leucémie aigue lymphoblastique),
- dans 3 thymomes sur 3 (dont 1 bénin et 2 malins),
- dans une dysglobulinémie,
- et dans 5 cas de maladie de Hodgkin sur 5.

L'élévation de la lymphocytotoxicité du sérum dans ces diverses affections tend à démontrer qu'elle n'est pas l'apanage de la sarcoïdose seule et qu'elle n'est pas spécifique de la sarcoïdose.

En fait, malgré le faible nombre de l'échantillonnage, il semble que l'élévation de la lymphocytotoxicité du sérum se retrouve dans certaines affections où l'on constate des troubles immunitaires tels que les hémopathies, tumeurs thymiques ou certains néoplasmes avec atteintes médiastinales.

X - L'étude de la lymphocytotoxicité du sérum au cours
de l'évolution de la sarcoïdose

Parmi les 188 malades, nous avons pu mesurer la lymphocytotoxicité du sérum de 87 malades, dont 22 femmes et 65 hommes, souffrant d'une sarcoïdose -stade I, II ou III-, avant traitement, après un mois de traitement et chaque année pendant 4 ans. Beaucoup de malades ont pu être dépistés mais n'ont pas été suivis dans le service par la suite, aussi avons-nous été obligés de les exclure de notre étude.

Chacun de ces malades a reçu un traitement à base de corticoïdes, associant ACTH (synacthène) et triamcinolone, dont la durée moyenne de traitement a été de 6 mois pour le stade I, 15 mois pour le stade II. Il importe à ce sujet de préciser que la corticothérapie apparaît incapable, à elle seule et de façon immédiate, d'abaisser de plus de 1 à 2 % le taux de lymphocytotoxicité du sérum. Aussi, dans notre étude, n'avons-nous tenu compte que des variations du LCT au-delà de 3 %.

Nous avons relevé :

- 30 malades au stade I,
- 50 malades au stade II et
- 7 malades au stade III.

a - Evolution du stade I : Le tableau suivant résume l'évolution de nos malades au stade I.

Régression radiologique totale ou de plus de 50 % des images	Persistance ou résolution incomplète de moins de 50 % des images	Rechutes radiologiques
18 (60 %)	6 (20 %)	6 (20 %)

- Tableau N° 8 -

N.B. : Parmi ces 6 cas qui rechutent, on note 3 cas évoluant vers la miliaire (stade II).

Parmi ces 30 cas, on peut noter 4 cas ayant d'emblée une LCT abaissée. Parmi ces 4 cas, 3 cas voient leur LCT demeurer normale et 1 cas rechute, et, lors de cette rechute, l'on observe une élévation du LCT à II, puis retour à la normale en quelques mois. Il faut souligner, au passage, le caractère clinique et radiologique de cette rechute ainsi que toutes celles dont nous allons parler. Quant aux 3 cas dont la LCT reste normale, deux gardent des séquelles radiologiques.

Ces 4 cas étant étudiés, voyons l'évolution des 26 autres cas ayant une LCT initialement élevée avant tout traitement :

Régression radiologique totale ou de plus de 50 % des images	Persistance ou résolution incomplète de moins de 50 % des images	Rechutes radiologiques
17 (65 %)	4 (15 %)	5 (20 %)

- Tableau N° 9 -

Reprenons l'évolution du LCT dans chacune des catégories précédentes :

1) Celle de nos malades dont la régression radiologique est totale ou presque (17 cas) :

Après un mois de traitement, 5 cas normalisaient leur LCT en même temps que régressaient les images radiologiques, 8 cas conservaient une LCT pathologique mais diminuée par rapport à l'initiale, et la LCT de 4 demeurait stable.

Chez ces 8 cas d'une part, et chez ces 4 cas d'autre part, l'on n'observait que peu de variations des lésions radiologiques.

Après 6 mois, seuls 5 conservent une LCT élevée tandis que 12 se sont normalisés, et à un an, les 17 cas se sont normalisés en même temps que les lésions radiologiques.

2) Celle de nos malades dont la régression radiologique demeure incomplète (4 cas) :

Une LCT s'est normalisée après un mois de traitement, deux restent pathologiques et une s'est même augmentée sans aggravation des lésions radiologiques.

Après 6 mois, 3 demeurent pathologiques. A un an, 3 sont normalisés, une reste élevée et le demeure encore après 4 ans à 10.

Là encore, l'on observe un parallélisme entre la régression radiologique et la diminution du LCT.

Dans ces derniers cas, la normalisation du LCT apparaît plus lente que dans le groupe précédent.

3) Celle de nos malades dont l'évolution de la sarcoïdose paraît émaillée de rechutes (5 cas) :

Après un mois de traitement, 3 se sont normalisées et 2 demeurent pathologiques.

Après 6 mois, parmi les 3 qui se sont normalisées, l'on observe même une rechute avec remontée de la LCT au-delà de IO, une reste à IO et les deux autres sont normalisées.

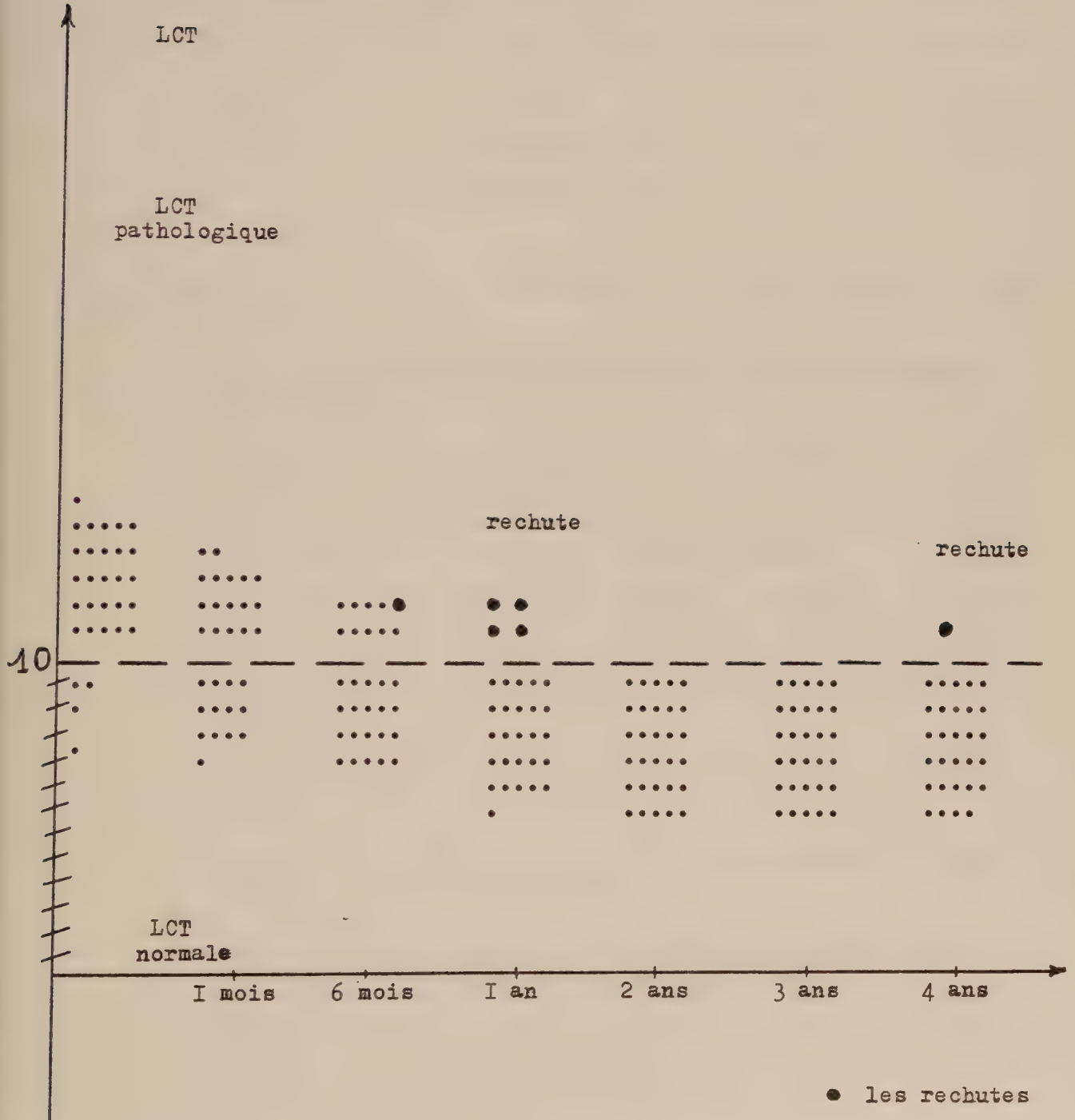
Un an après, on constate 3 rechutes avec, chaque fois, ascension de la LCT au-delà de IO en même temps que réapparaissent les images radiologiques, cela nécessitant la reprise du traitement.

Deux ans et trois ans après, toutes les LCT sont normales.

Quatre ans après, l'on constate une rechute. Après chaque rechute, 6 mois après traitement cortisoné, la LCT redevient normale en même temps que les images radiologiques régressent, laissant des séquelles dans 4 cas sur 5.

Le tableau N° IO ci-après s'efforce de résumer l'ensemble de ces résultats.

EVOLUTION DE LA LCT AU STADE 1



- tableau N° 10 -

b - Evolution du stade II : Nous avons reporté l'ensemble de l'évolution des 50 malades du stade II dans le tableau suivant :

! Effacement complet !	! Effacement incomplet !	!	!
! des images radio- !	! ou persistance des !	! Fibrose !	! Cortico !
! logiques !	! images radiologiques !	!	! dépendance !
!	!	!	!
! 29 !	! I8 !	! I !	! 2 !
! -(61 %) !	! (32 %) !	! (2,5 %) !	! (4,5 %) !
!	!	!	!

- Tableau N° II -

Envisageons successivement l'évolution de la LCT de chacun des lots de malades énoncés ci-dessus :

I) Celle des malades ayant un effacement complet des images radiologiques :

Parmi ces 29 cas, 8 cas ont une LCT qui demeure constamment normale durant les 4 années, et un neuvième cas, si sa LCT initiale apparaît normale, voit cette dernière monter à II après un mois de traitement, puis l'on assiste à un retour à la normale de la LCT dans l'année qui suit.

Quant aux 20 cas dont la LCT initiale est élevée, 6 cas se normalisent après un mois de traitement (30 %), 14 cas restent élevés et, dans un de ces 14 cas, l'on peut remarquer une ascension de la LCT de I6 % à I9 % sans aggravation radiologique.

A six mois, 15 cas sur 20 se sont normalisés (75 %), 5 cas restent élevés, et, à un an, tous les 20 cas se sont normalisés.

Là encore, l'amélioration de la LCT coïncide avec la régression des images radiologiques.

2) Celle des malades ayant un effacement incomplet ou une persistance des images radiologiques (I8 cas) :

Parmi ces I8 malades, II vont faire des rechutes cliniques et radiologiques. Globalement, on peut schématiser l'évolution de ce groupe d'après ce tableau :

L C T	NORMALE	PATHOLOGIQUE
initiale	0	I8
après 1 mois	4	I4
après 6 mois	7	II
après 1 an	I2	6
après 2 ans	I5	3
après 3 ans	I7	I
après 4 ans	I4	4

En fait, l'on peut remarquer, à première vue, que la LCT se normalise plus lentement que dans les catégories précédentes.

Mais, en regardant de plus près, et si l'on tient compte des rechutes, l'on s'aperçoit que souvent la LCT s'est normalisée et qu'elle réascensionne lors des rechutes, sauf dans deux cas, si bien que celles qui se trouvent normalisées à un mois peuvent être comptabilisées dans la colonne de gauche et vice et versa à 6 mois, 1 an ou 2 ans.

Et même chez le même malade, l'on peut observer plusieurs rechutes radiologiques et cliniques après normalisation de la LCT et constater une augmentation de la LCT.

Nous avons comptabilisé 1 rechute à 6 mois, une à 9 mois, 5 à un an, 3 à 2 ans, une à 3 ans et 4 à 4 ans.

Là encore, une bonne corrélation entre la régression radiologique et la baisse, voire la normalisation de la LCT, peut être notée. Dans 2 cas, cependant, malgré la rechute radiologique et clinique, on n'observe pas de réascension de la LCT.

Pour illustrer ce fait, nous avons rapporté 3 observations qui semblent avoir valeur d'exemple.

Observation N° I : T ...

Il s'agit d'un homme de 28 ans, conducteur d'angins de travaux publics, sans antécédent particulier, qui s'est plaint d'une toux avec dyspnée d'effort s'aggravant de plus en plus. Des radiographies pulmonaires réalisées ont permis de mettre en évidence des adénopathies hilaires et des nodules infiltratifs diffus dans les deux champs pulmonaires (stade II de la sarcoïdose, confirmée par biopsie). La LCT initiale était à 25 %. Un traitement de corticoïdes a été entrepris et, après 6 mois, l'on constatait une régression des lésions radiologiques avec une LCT à 9 %. Un an après, la LCT est toujours à 9 %. A ce moment, le traitement corticoïde est arrêté. Cinq mois après, c'est-à-dire 17 mois après la découverte de la maladie, le sujet est la proie d'une rechute avec apparition de nouvelles lésions radiologiques et la LCT est à 14 %.

Un nouveau traitement est institué ; les lésions régressent de nouveau ainsi que la LCT qui revient à 9 %. On arrête à nouveau le traitement. Un an après, nouvelle récidive radiologique avec état radiologique sensiblement analogue à la première rechute, tandis que la LCT se monte à 11 %. Un an après, la LCT est à 7 % ; les lésions radiologiques ont considérablement régressé et semblent stabilisées. On arrête à nouveau le traitement (cf. le tableau N° I2).

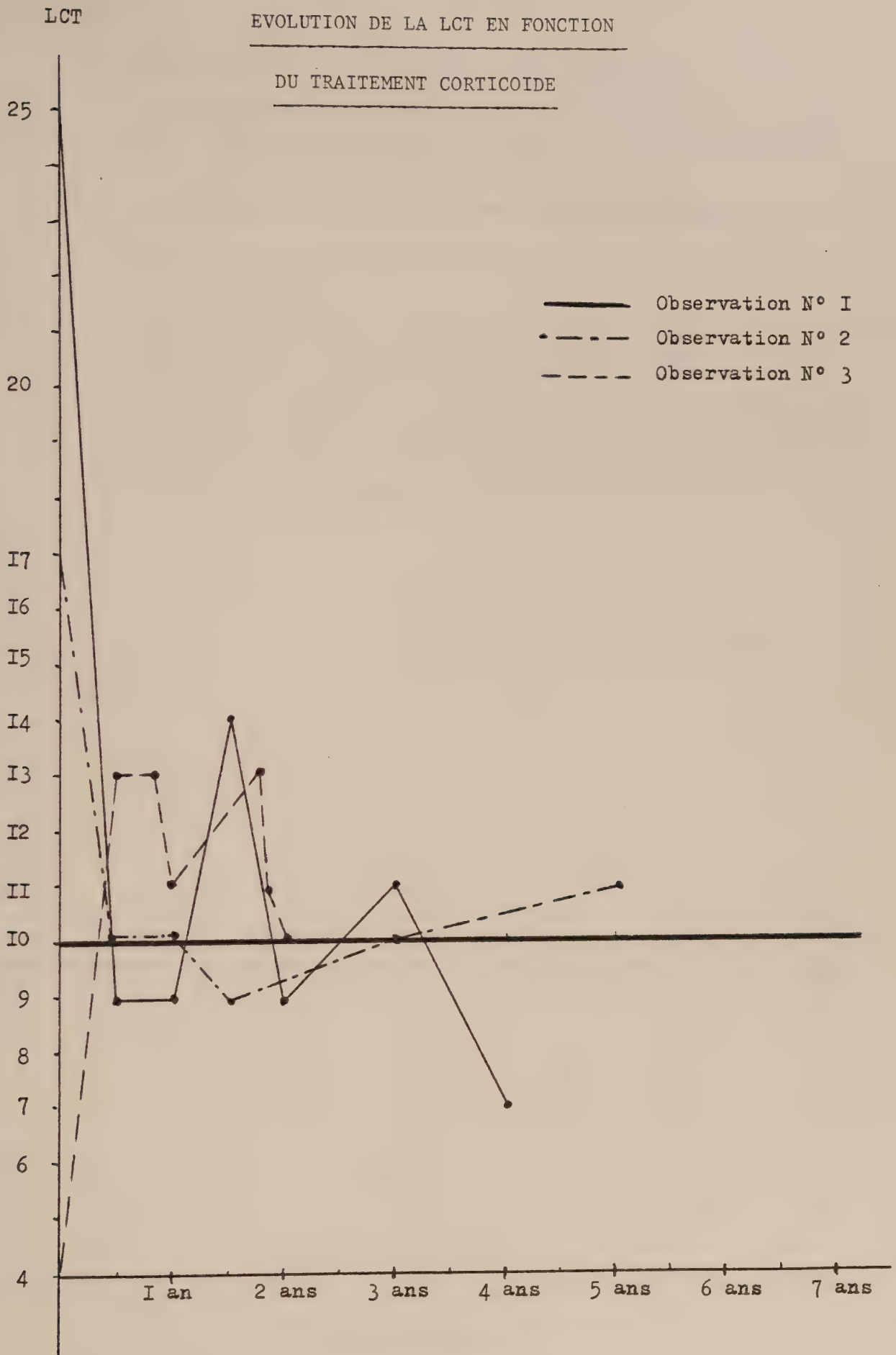
Observation N° 2 : F ...

Chez cette femme de 31 ans, agent de service, sans antécédent pathologique, l'on devait découvrir une image radiologique pulmonaire associant des adénopathies hilaires bilatérales et symétriques et une miliaire (stade II de la sarcoïdose confirmée par biopsie) lors d'une visite systématique effectuée dans le cadre de la médecine du travail. L'allergie à la tuberculine est négative. La LCT d'abord à 17 %, est six mois après à 10 %, un an après à 10 % et un an et demi après à 9 %. Entre temps, les images radiologiques avaient régressé nettement, laissant seulement persister quelques nodules séquellaires ; le traitement de corticoïdes est arrêté à ce moment-là. Quatre ans plus tard, la malade présente une rechute manifeste tant sur le plan clinique que radiologique avec LCT à 11 % (cf. tableau N° I2).

Observation N° 3 : G ...

Cet homme, professeur de gymnastique de 36 ans, aux antécédents de primo-infection tuberculeuse, a été suivi dans le service pour une tuberculose ganglionnaire avec Bacille de Koch associée à un érythème noueux. Sa LCT se montait alors à 4 %. Six mois après, et alors que les lésions semblaient presque avoir disparu grâce à la chimiothérapie antibacillaire, l'on observe une accentuation des adénopathies hilaires avec accentuation de la trame bronchique et une LCT à 13 %. La biopsie d'un ganglion susclaviculaire est pratiquée, l'examen histologique paraît en faveur de la sarcoïdose. Puis le malade s'améliore sur le plan radiologique grâce à la corticothérapie, mais après deux mois de traitement, la LCT reste élevée à 13 %. Malgré cela, la corticothérapie est diminuée et, un an après, l'on observe une aggravation clinique et radiologique avec diabète insipide que le malade met en rapport avec l'inhalation de poussières provenant de sa salle de gymnastique (des examens pratiqués, en particulier un test de transformation lymphoblastique s'avère normal). La LCT se monte à 13 % et deux mois après, elle reste à 11 %. On peut remarquer, entre les deux pics de LCT séparés d'un an, l'absence de la baisse de la LCT au-dessous de 10, traduisant une corticorésistance.

Puis, deux ans après, le début de l'affection, l'on assiste à une amélioration radiologique qui persiste deux ans, la LCT demeurant à 10 (cf. tableau N° I2).



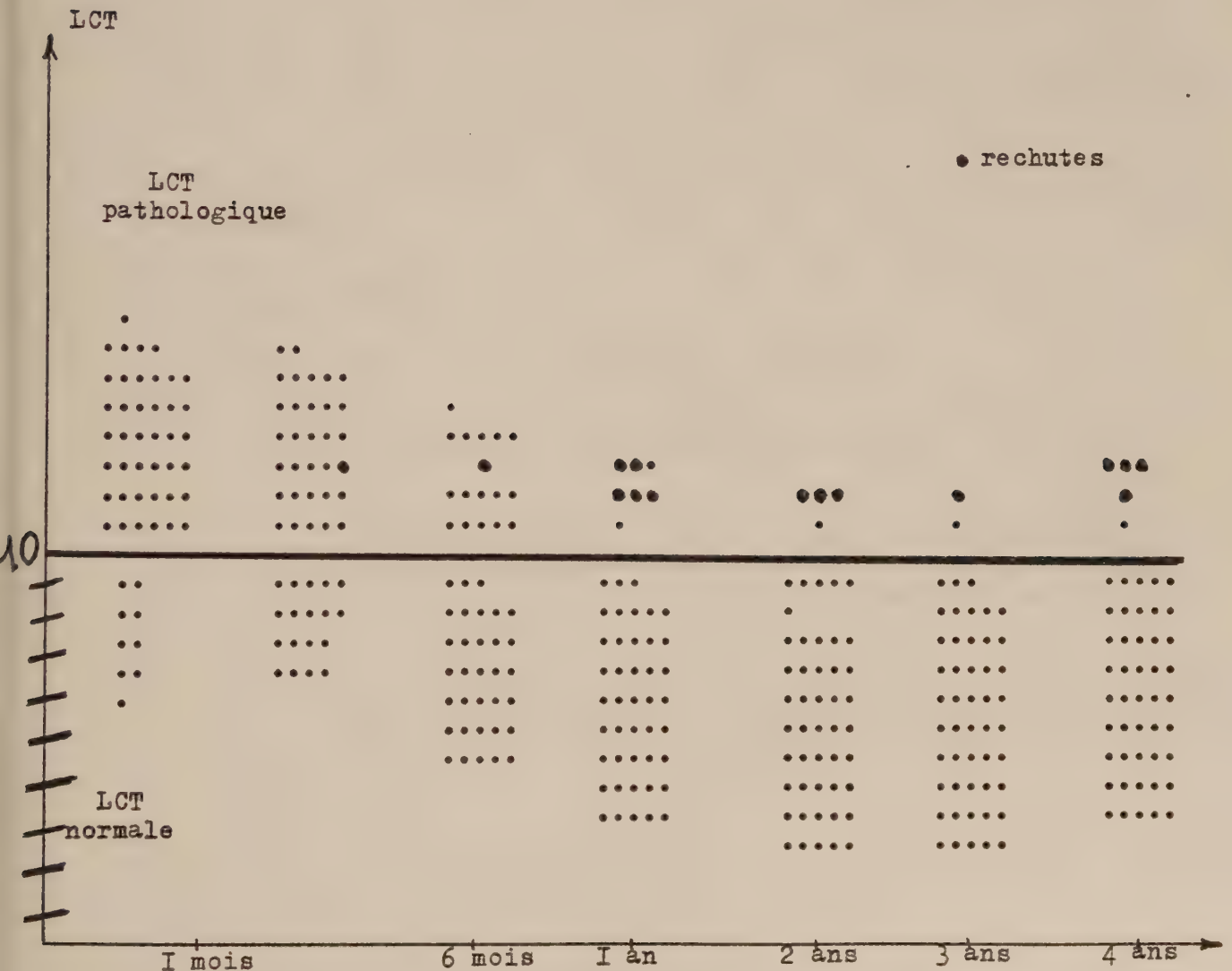
3) Evolution de la LCT du malade vers le fibrose : (1 cas)

La LCT initiale est à I2. Un mois après, elle est à I0 ; un an après, elle ne diminue pas et reste à II. Quatre ans après, elle est à I0.

4) Evolution de la LCT des malades corticodépendants : (2 cas)

Nous avons vu précédemment, dans l'Observation N° 3, l'évolution de la LCT.

Quant à l'autre cas, il s'agit d'une femme dont la LCT initiale est à 20. Trois mois après, elle devient normale et demeure normale tout au long des 4 ans où nous l'avons suivie, mais l'évolution clinique et radiologique ne va pas vers une amélioration, malgré la corticothérapie. Il y a là une dissociation entre l'évolution radiologique et celle de la LCT, contrairement à ce qui a été constaté précédemment. Le tableau N° I3 résume l'ensemble de l'évolution du stade II.



- Tableau N° I3 -

c - Evolution de la LCT du stade III : (7 cas)

- 5 cas gardent une LCT constamment normale.
1 cas voit sa LCT constamment normale, sauf après 4 ans où elle se monte à IO.

Parmi ces cinq derniers cas, deux voient leur état fonctionnel se dégrader (aggravation de l'insuffisance respiratoire), et trois cas leurs images radiologiques s'améliorer quelque peu.

- Chez un cas, sa LCT demeure constamment normale, même au moment des poussées d'insuffisance respiratoire, sauf après six mois d'évolution où, lors d'une poussée, sa LCT se monte à I4 pour redescendre et demeurer constamment au-dessous de IO après six mois.
- Enfin, dans le dernier cas, la LCT est d'emblée élevée à I2 ; un mois après, elle demeure à 9 et on a pu observer une légère amélioration radiologique. Les trois années suivantes, la LCT est demeurée normale, sauf après 4 ans où, lors d'une poussée, elle se monte à I3 pour redescendre en quelques mois à 9.

Il ressort de là que l'intérêt de la LCT au stade III semble aléatoire.

d - Conclusions :

De cette étude, il convient de souligner :

- qu'on ne peut tirer argument de la lymphocytotoxicité du sérum initiale sur le plan du pronostic ;
- qu'il existe un parallélisme entre la régression de la lymphocytotoxicité du sérum et des lésions radiologiques dans la plupart des cas de sarcoïdoses, ce que confirme le retour à la normale de la LCT plus rapidement au stade I qu'au stade II ;
- que le retour de la lymphocytotoxicité du sérum au-dessous de IO % ne signifie pas guérison, mais semble correspondre à une disparition de l'évolution de la maladie.

- E T U D E D E S G L O B U L I N E S
E T D E S I M M U N O G L O B U L I N E S
C H E Z D E S M A L A D E S P O R T E U R S
D E S A R C O I D O S E -
=====

Après avoir précisé un certain nombre de notions concernant la lymphocytotoxicité du sérum dans la sarcoïdose, nous avons étudié, chez 52 malades porteurs de sarcoïdose parmi les 188 précédents, les globulines et les immunoglobulines. Il s'agissait de 6 femmes et 46 hommes.

D'après les travaux précédemment réalisés par J. BRUN et N. BIOT (I6-I7-2I-23-24-25), seuls les taux de globulines supérieurs à I4 g/l dans le sérum étaient considérés comme élevés (taux mesuré par électrophorèses réalisées sur acétate de cellulose).

Parmi les 52 malades, nous avons trouvé, dans le sérum de 25 d'entre eux, un taux de globulines dans le sang supérieur à I4 g/l (soit 48 %), le taux des 29 autres (52 %) se situant entre IO et I4 g/l, c'est-à-dire dans des limites considérées comme normales, sauf chez l'un d'entre eux où il se montait seulement à 7,2 g/l.

A partir de cette étude préliminaire, nous avons réalisé des profils protéiques afin d'étudier les différentes immunoglobulines chez les sarcoïdiens.

Nous avons dosé successivement les IgG globulines, les IgA globulines et les IgM globulines par immunodiffusion radiale quantitative, et les IgE globulines par radio-immunologie. Nous avons également mesuré les taux des IgD globulines, mais nos résultats s'étant avérés d'une extrême variabilité, nous n'avons pas poursuivi notre étude dans ce sens.

Les valeurs normales établies par notre laboratoire se situent :

- pour les IgG entre 800 et I200 mg %,
- pour les IgA entre I20 et 300 mg %,
- pour les IgM entre 80 et 200 mg %,
- pour les IgE au-dessous de 230 U/ml.

I - Etude des IgG -

Parmi nos 52 cas, nous avons observé des taux élevés dans 40 cas (77 % des cas) ; 8 taux normaux (I6 %) et 4 taux abaissés (7 %). Le taux moyen des IgG des 52 sérums s'est élevé à I808 mg %, se situant bien au-dessus des valeurs considérées comme normales.

II - Etude des IgA -

A un degré moindre, l'élévation des IgA sériques, chez nos malades, a été trouvée dans 20 cas (38 %) alors que 29 sérums (57 %) présentaient des taux normaux et 3 des taux abaissés (5 %). La moyenne du taux des IgA des 52 sérums de sarcoïdiens se situe à 267 mg %, c'est-à-dire dans les limites normales.

III - Etude des IgM -

Dans 8 cas (15 %), on les trouve élevées, dans 7 cas (13 %) abaissées, et dans 37 cas (72 %) normales. La moyenne des IgM des 52 sérums se monte à 171 mg %, se situant là aussi dans les limites normales.

Le tableau N° 14 résume les principaux résultats :

Valeurs des immunoglobulines	abaissées	normales	élevées	moyenne $\bar{x}$
IgG	4 cas (7 %)	8 cas (16 %)	40 cas (77 %)	1808 mg %
IgA	3 cas (5 %)	29 cas (57 %)	20 cas (38 %)	267 mg %
IgM	7 cas (13 %)	37 cas (72 %)	8 cas (15 %)	171 mg %

- Tableau N° 14 -

D'ores et déjà, nous pouvons conclure que, dans la sarcoïdose, les immunoglobulines IgG semblent le plus souvent élevées et, à un degré moindre les IgA.

IV - Etude des IgE -

De même, par la technique de radioimmunologie, nous avons dosé les immunoglobulines de type IgE, le taux normal se situant, selon la technique de notre laboratoire, inférieur à 230 U/ml.

Valeurs des immunoglobulines	abaissées	normales	élevées	moyenne $\bar{x}$
IgE		40 cas (75 %)	12 cas (25 %)	383,5 U/ml

- Tableau N° I5 -

La moyenne élevée s'explique par le fait que, chez 6 malades sur les 12 élevés, l'on a obtenu des taux très élevés, au-delà de 1000 U, atteignant jusqu'à 3400 U/ml dans un cas et 4500 dans un autre cas.

V - Comparaison entre l'augmentation des immunoglobulines et celle des gammaglobulines -

On s'aperçoit, en confrontant le taux d'élévation des gammaglobulines et le taux d'élévation des immunoglobulines IgG, d'une grande différence : dans l'un, élévation dans 48 % des cas, dans l'autre, élévation dans 77 % des cas. On observe cela alors que le pourcentage d'élévation des IgA et des gammaglobulines apparaît peu élevé en valeur relative, et encore plus en valeur absolue. Cela tendrait à montrer que les IgG sont très souvent élevées dans la sarcoïdose, et ce, même lorsque le taux des gammaglobulines se trouve dans les valeurs normales, ce qui revient à dire que l'élévation des IgG globulines se ferait au détriment des autres types de globulines. C'est ce que nous retrouvons dans 15 cas.

VI - Comparaison entre les immunoglobulines et la lymphocytotoxicité du sérum -

J. BRUN et N. BIOT, devant les constatations contradictoires de nombreux auteurs en ce qui concerne les immunoglobulines dans la sarcoïdose, et dont nous avons parlé précédemment, ont séparé les différents types des immunoglobulines par chromatographie sur diéthyl aminoethyl cellulose (D.E.A.E.) chez 10 sérums témoins normaux et 14 sérums de sarcoïdiens (Stade II) dont l'électrophorèse sur acétate de cellulose objectivait une hypergammaglobulinémie. Ils se sont, pour cela, inspirés des travaux de BISERTE et HAVEZ:

- Après avoir préparé une colonne de D.E.A.E. cellulose (0,90 Meq/g/I5°) avec 0,50 g de D.E.A.E. cellulose en suspension dans un tampon phosphate 0,005 M de pH = 8 (hauteur de la colonne : 6 cm ; diamètre intérieur : 0,5 cm),
- On fait passer sur cette colonne 0,5 ml de sérum étudié, dilué à 5 ml avec tampon phosphate 0,005 M de pH 8.

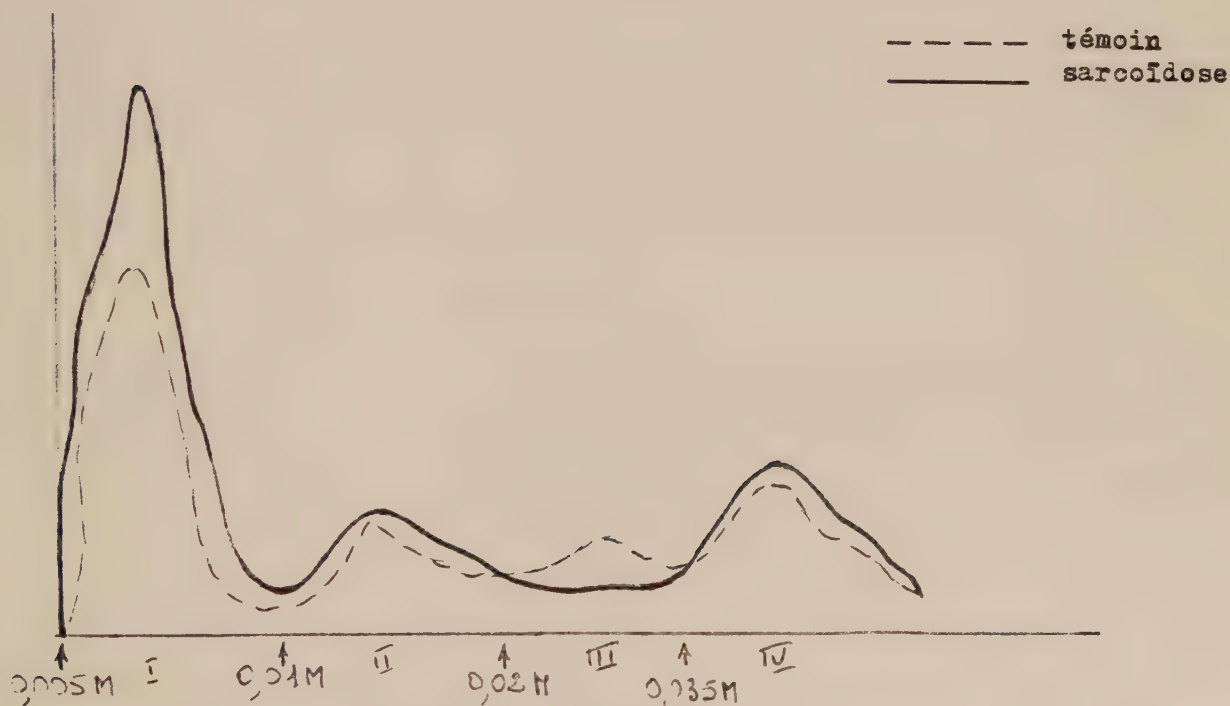
- On opère à + 4°C une élution par passages successifs sur la colonne de 4 tampons dont le pH reste constant mais dont la force ionique apparaît croissante. Chaque tampon (I, II, III, IV) est préparé à partir de solutions tampon de phosphate monosodique et disodique de molarité correspondante :

tampon I : 0,005 M pH 8
 tampon II : 0,010 M pH 8
 tampon III : 0,020 M pH 8
 tampon IV : 0,035 M pH 8

Le fait d'opérer à + 4°C diminue le volume du tampon d'élution et on règle le débit à 5 ml/10 minutes (30 ml/heure). On passe successivement 25 ml des 4 tampons. On recueille l'éluat par fractions de 5 ml qui sont étudiés en spectrophotométrie à 278 m μ .

En opérant de la même façon avec une solution de gammaglobulines pures, on réalise une courbe d'étalonnage. Et si l'on porte en ordonnées les densités optiques et en abscisses les numéros des tubes correspondant à chaque tampon, on peut réaliser une courbe à quatre pics correspondant à quatre fractions d'immunoglobulines.

Le tableau N° I6 permet de visualiser le phénomène :



- Tableau N° I6 -

Chromatographie sur colonne de D.E.A.E.-cellulose des immunoglobulines d'un sérum témoin et d'un sujet sarcoïdosique

On réalise ensuite l'identification immuno-électrophorétique des 4 fractions par des immuns-sérums spécifiques, ce qui met en évidence que :

- les fractions I et II correspondent aux IgG globulines,
- la fraction III à la sidérophiline,
- la fraction IV à l'IgA globuline souillée fréquemment par une immunoglobuline de mobilité $\alpha 2 - \beta 1$.

Pour étudier l'IgM qui ne peut être isolée par cette méthode chromatographique, il faut isoler une préparation d'euglobulines par dilution du sérum avec 12 volumes d'eau distillée. On reprend ensuite le précipité obtenu par un tampon phosphate 0,005 M en chromatographie : l'élution de l'IgM est réalisée grâce à un tampon phosphate 0,15 M à pH 7.

Le tableau N° 17 résume les résultats.

	Fraction I	Fraction II	Fraction III	Fraction IV	Ig M (g %)
	Ig G (g %.)		sidéro- philine	Ig A	
Témoins 10 sérums ‰	39 à 42 ‰	12 à 14 ‰	20 à 25 ‰	20 à 26 ‰	1,020 à 1,120
Sarcoïdoses stade II récentes et en évolution 14 sérums ‰	42 à 54 ‰ ↗	12 à 19 ‰ ↗	10 à 16 ‰ ↘	20 à 30 ‰ ↗	1,020 à 1,220 ↗

- Tableau N° 17 -

--- élévation
modérée
— élévation
importante

Profil quantitatif moyen des immunoglobulines sériques après fractionnement chromatographique sur D.E.A.E. cellulose, ou après dosage spécifique pour IgM.
Comparaison de 10 sérums témoins à 14 sérums sarcoïdosiques.

Nous avons exprimé en pourcentage du taux total les valeurs moyennes de chacune des fractions I, II, III et IV ; les résultats des IgM sont exprimés en g/litre.

On peut résumer en disant que, dans les sarcoïdoses où il existe des troubles immunitaires, l'on observe, avant tout, une élévation des IgG et, à un degré moindre, des IgA et des IgM, et un effondrement du taux de la sidérophiline, ce qui confirme ce que nous avons écrit préalablement.

De plus, l'étude des différentes fractions d'éluats a permis de montrer que les IgG et, à un degré moindre, les IgM avaient une activité lymphocytotoxique. Il semble donc que les IgG soient le support de cette lymphocytotoxicité.

Et, si, dans notre étude, nous comparons la lymphocytotoxicité du sérum et le taux des immunoglobulines IgG, l'on constate une très bonne corrélation entre l'élévation de la LCT et celle des IgG pour des taux très élevés d'IgG supérieurs ou égaux à 2000 mg %.

Ainsi, parmi nos 52 cas, nous avons observé, chez 16 sujets une élévation des IgG à des taux supérieurs ou égaux à 2000 mg % et, parallèlement, une élévation de la LCT dans 12 cas (75 % des cas) parmi les 16 précédents (et ce, d'autant que la LCT n'apparaît élevée que dans 26 des 52 cas).

En résumé, nous pouvons dire que, dans la sarcoïdose, le taux des gammaglobulines peut être normal ou élevé, que les IgG apparaissent le plus souvent augmentées et qu'elles seraient le support de la lymphocytotoxicité du sérum.

- E T U D E Q U A L I T A T I V E
 D E S L Y M P H O C Y T E S C H E Z L E S M A L A D E S
 A T T E I N T S D E S A R C O I D O S E -
 =====

Quelques auteurs, dont HOFFBRAND et BOTTGER, ont constaté, dans quelques observations de sarcoïdose, une lymphopénie, comme nous l'avons vu précédemment dans notre revue bibliographique.

Et, devant les constatations, d'une part, d'une allergie tuberculinique négative, et d'autre part, d'une élévation des immunoglobulines dans la majorité de nos observations de sarcoïdose, nous nous sommes penchés sur l'étude des deux classes de lymphocytes chez 20 malades porteurs de sarcoïdose :

- les lymphocytes T, d'origine thymique, responsables de l'immunité cellulaire,
- les lymphocytes B, précurseurs des plasmocytes et supports de l'immunité humorale.

L'isolement des lymphocytes B et des lymphocytes T a été effectué selon la technique décrite par ROELANTS (IOI).

La caractérisation des lymphocytes T se fait par la technique des rosettes rapportée par BACH (3) et KAPLAN (72).

La caractérisation des lymphocytes B fait appel à l'immunofluorescence (IOI-IO2), technique réalisée au Laboratoire d'immunologie de l'Institut Pasteur par Madame VEYSSEYRE .

Après avoir rappelé les résultats globaux sur le tableau ci-dessous :

	LYMPHOCYTES T		LYMPHOCYTES B	
	sarcoïdose	témoin	sarcoïdose	témoin
Tr ...	17 %	24 %	14 %	14 %
At ...	53 %	56 %	14 %	23 %
Vi ...	37 %	30 %	12 %	15 %
Ar ...	33 %	44 %	23 %	16 %
Cl ...	50 %	38 %	17 %	13 %
S. M...	26 %	38 %	14 %	13 %
Ch ...	44 %	52 %	16 %	16 %
Mo ...	64 %	40 %	9 %	17 %
Du ...	38 %	39 %	15 %	16 %
Gu ...	70 %	72 %	11 %	10 %
Vuil ...	73 %	47 %	10 %	14 %
Ve ...	33 %	51 %	29 %	13 %
Th ...	50 %	43 %	21 %	11 %
Au ...	15 %	67 %	32 %	18 %
Du ...	45 %	65 %	25 %	15 %
St ...	66 %	66 %	25 %	18 %
Go ...	50 %	49 %	20 %	22 %
Au ...	15 %	67 %	32 %	18 %
Ar ...	61 %	55 %	37 %	19 %
Ma ...	35 %	59 %	15 %	18 %

- Tableau N° 18. -

Nous avons résumé sur le tableau suivant N° 19, l'ensemble de nos résultats (retenant pour variation une augmentation ou une diminution d'au moins 5 par rapport au témoin).

	diminués par rapport aux témoins	égaux aux témoins	augmentés par rapport aux témoins
Lymphocytes T	9 (45 %)	5 (25 %)	6 (30 %)
Lymphocytes B	2 (10 %)	10 (50 %)	8 (40 %)

- Tableau N° 19 -

Nous constatons une diminution des lymphocytes T dans 45 % des cas et une élévation des lymphocytes B dans 40 % des cas.

Nous avons confronté les résultats concernant les lymphocytes T avec leur allergie à la tuberculine.

Lymphocytes T et allergie tuberculinique chez
20 malades atteints de sarcoïdose

	diminués par rapport aux témoins	égaux aux témoins	augmentés par rapport aux témoins
Allergie cutanée positive	3 (33,33 %)	3 (60 %)	2 (33,33 %)
Allergie cutanée négative	6 (66,66 %)	2 (40 %)	4 (66,66 %)
T O T A L	9	5	6

- Tableau N° 20 -

Il n'existe pas une corrélation à 100 % entre la baisse des lymphocytes T et l'allergie cutanée à la tuberculine (aucune différence significative).

De même, nous avons essayé d'établir une relation avec le nombre des lymphocytes B et le taux des immunoglobulines IgG, IgA et IgM. Et, dans le tableau qui va suivre, nous n'avons noté que l'élévation des taux des IgG, IgA et IgM ou leur normalité. Nous avons considéré, selon les normes de notre laboratoire, une élévation des :

- Ig G pour des taux supérieurs à 1200 mg %,
- Ig A pour des taux supérieurs à 300 mg %,
- Ig M pour des taux au-delà de 200 mg % et
- Ig E pour des taux inférieurs à 230 U.

Lymphocytes B et taux des immunoglobulines
chez 20 malades atteints de sarcoïdose

- a) parmi ceux qui ont des lymphocytes B abaissés (2 cas) par rapport aux témoins, l'on observe, dans les 2 cas, une élévation des IgG et des IgE.
- b) parmi ceux qui ont des lymphocytes B égaux à ceux des témoins (10 cas) :

	NORMAUX	AUGMENTES
Ig G	3 (30 %)	7 (70 %)
Ig A	10 (100 %)	0
Ig M	10 (100 %)	0
Ig E	7 (70 %)	3 (30 %)

- Tableau N° 2I -

c) parmi ceux qui ont des lymphocytes B augmentés par rapport aux témoins (8 cas) :

	NORMAUX	AUGMENTES
Ig G	5 (63 %)	3 (37 %)
Ig A	5 (63 %)	3 (37 %)
Ig M	8 (100 %)	0
Ig E	5 (63 %)	3 (37 %)

- Tableau N° 22 -

Il paraît difficile de conclure sur cette étude conçue à partir d'un petit nombre de cas. Quoiqu'il en soit, nous pouvons dire que nous observons dans 45 % des cas une diminution du nombre des lymphocytes T et une augmentation du nombre des lymphocytes B dans 40 % des cas par rapport au témoin, ce qui semble en accord avec les conclusions rédigées à ce sujet lors du Congrès de TOKYO en 1972.

Mais nous ne retrouvons pas de corrélation entre la dépression du nombre des lymphocytes T et de l'allergie cutanée à la tuberculine. De même, il n'y a pas de relation entre l'augmentation des lymphocytes B et l'augmentation des immunoglobulines, ce qui tend à montrer que c'est la fonction lymphocytaire qui apparaît perturbée plus que le nombre des lymphocytes.

Si nous comparons nos résultats avec ceux des autres auteurs ayant publié sur le sujet, la plupart semblent unanimes à admettre une diminution des lymphocytes T (CUMISKEY and Collaborators (36), DANIELE et ROWLANDS (39) DOUILLE et Collaborateurs (41), FERNANDEZ et Collaborateurs (46), Eva HEDFORDS (55), KALDEN et Collaborateurs (72), KATARIA et Collaborateurs (74) TOPILSKY et Collaborateurs (125), N.K. VEIEN et Collaborateurs (131).

En ce qui concerne le nombre des lymphocytes B, les avis paraissent beaucoup plus partagés : normaux pour CUMMISKEY et Collaborateurs (36), Eva HEDFORDS (55), diminués pour VEIEN (131) et Eva HEDFORDS après épreuve d'effort, ils semblent augmentés pour DANIELE et ROWLANDS (39), DOUILLE et ROWLANDS (41). KATARIA et Collaborateurs (74) constatent une augmentation des lymphocytes B chez les malades ayant une sarcoïdose disséminée.

VEIEN et Collaborateurs (131) et KATARIA et Collaborateurs (74) ne trouvent pas de relation entre la baisse des lymphocytes T et l'allergie tuberculinique alors que FERNANDEZ et Collaborateurs (46) constatent une corrélation entre les deux phénomènes.

Enfin, CUMMISKEY et Collaborateurs (36) n'observent pas de relation entre les perturbations immunologiques et les données cliniques tandis que DOUILLE et ROWLANDS (41) affirment que la diminution des lymphocytes T et l'augmentation des lymphocytes B ne persistent que chez les malades porteurs d'une sarcoïdose en évolution. Ils seraient tentés d'en faire un reflet de l'évolutivité de la maladie.

En résumé, de nombreuses obscurités persistent et, s'il y a presque unanimité à admettre une diminution des lymphocytes T dans la sarcoïdose, la plupart des auteurs se bornent à la constater et demeurent incapables de l'expliquer.

- SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS -

=====

- Au terme de notre étude analytique, nous avons montré, à partir de 188 cas de sarcoïdoses authentiques, une élévation de la lymphocytotoxicité du sérum des sarcoïdiens dans 69 % des cas.
- Nous avons précisé la valeur normale de la lymphocytotoxicité du sérum et nous avons établi, sur des données statistiques, que la lymphocytotoxicité du sérum chez un sujet sain doit être inférieure à 10 %, toute valeur égale ou supérieure pouvant être considérée comme pathologique.
- Nous avons aussi tenté d'établir la valeur diagnostique de ce test. Pour ce faire, nous avons comparé la lymphocytotoxicité du sérum provenant d'une part de sujets atteints de sarcoïdose, et, d'autre part, de sujets souffrant de tuberculose gangliomédiastinale, et nous avons pu mettre en évidence une différence significative entre les deux populations, ce qui paraît intéressant pour affirmer une sarcoïdose plutôt qu'une tuberculose (la première simulant souvent la seconde). Et cela confirme pleinement les études de J. BRUN et J. TURIAF qui furent les premiers en France à dissocier sarcoïdose et tuberculose, accordant à la sarcoïdose sa propre autonomie clinique.

Bien entendu, d'autres affections médiastinales ou pulmonaires, qui peuvent poser aux cliniciens un problème de diagnostic différentiel comme certaines hémopathies (Hodgkin, leucoses, etc ...) ou certaines tumeurs du médiastin (thymome en particulier), mériteraient d'être étudiées sous l'angle de la lymphocytotoxicité du sérum afin de conférer ou non à l'augmentation de cette dernière un caractère spécifique sarcoïdien. Actuellement, nous n'avons fait que signaler l'augmentation de la lymphocytotoxicité du sérum dans quelques cas de diverses affections, ce qui tend à ne pas donner à l'augmentation de la lymphocytotoxicité du sérum un caractère spécifique de sarcoïdose.

- Par contre, notre étude, malgré la difficulté du classement radiologique, confirme ce que déjà J. BRUN et N. BIOT avaient déjà écrit, à savoir que la lymphocytotoxicité du sérum apparaît beaucoup plus élevée dans les sarcoïdoses récentes de stade I et II que dans les sarcoïdoses anciennes (stade III).
- Pour tenter d'établir un pont entre les désordres de l'immunité humorale et les désordres de l'immunité cellulaire, observés dans un grand nombre de sarcoïdoses, comme on l'a vu dans notre revue bibliographique, nous avons comparé la LCT des sujets sarcoïdiens présentant une allergie à la tuberculine négative à la LCT de sujets sarcoïdiens présentant une allergie à la tuberculine positive. Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les deux échantillons. Il nous paraît difficile, à partir de là, d'expliquer les troubles de l'allergie cutanée rencontrés dans bon nombre de sarcoïdoses (non dans toutes).

- Les profils protéiques de nos malades sarcoïdiques ont permis de constater, outre une élévation des gammaglobulines dans 50 % des cas, une augmentation des IgG dans 77 % qui semblerait être le support de l'augmentation de la lymphocytotoxicité du sérum observée dans la sarcoïdose, ce qui paraît en contradiction avec les conclusions de nombreux auteurs, comme nous l'avons vu dans notre revue bibliographique. L'augmentation des IgG semble se faire au détriment des autres immunoglobulines.
- Nous avons également constaté une diminution des lymphocytes T dans 45 % de nos cas (20 malades) et une augmentation des lymphocytes B dans 40 % de nos cas (20 malades). Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la baisse des lymphocytes T et les troubles de l'allergie cutanée tuberculinique d'une part, et entre l'augmentation des lymphocytes B et l'augmentation des immunoglobulines, d'autre part, ce que nous ne parvenons pas à justifier.
- Ce qui paraît le plus difficile à expliquer, au terme de notre étude, c'est que certaines sarcoïdoses endothoraciques authentiques et en évolution conservent une lymphocytotoxicité normale. Pour tenter d'expliquer ce phénomène, il faut nous placer, tout d'abord, au niveau de la réaction in vitro. Deux sortes de perturbations peuvent être à l'origine de cette négativité de la réaction : soit défaut de sécrétion d'anticorps, soit sécrétion normale d'anticorps normaux incapables de réagir avec l'antigène considéré, en l'occurrence les lymphocytes du témoin.

Nous avons, tout au long des chapitres, donné des arguments susceptibles d'infirmier notre première hypothèse. Néanmoins, il serait intéressant de vérifier le dosage du complément des sérums de sarcoïdiens ainsi que la nature des immunscomplexes.

Par contre, plus intéressante apparaît l'étude du groupage HLA dans la sarcoïdose pour vérifier notre seconde hypothèse. Il semble souhaitable de préciser, non seulement le groupage HLA des sarcoïdiens, mais encore celui des témoins afin de confronter l'ensemble des résultats.

Peut-être aussi existerait-il d'autres anticorps ne s'exprimant qu'à 15°C comme le pensent DANIELE et ROWLANDS.

Enfin, pour essayer de situer la lymphocytotoxicité du sérum dans le vaste cadre de la sarcoïdose, il faudrait peut-être s'inspirer de la baisse des lymphocytes T observés chez 9 malades atteints de sarcoïdose sur 20. En effet, tout pourrait se passer comme si la diminution des lymphocytes T pouvait être provoquée par un agent extérieur (virus, corps étranger, mycobactérie ...), levant un frein sur certains clones de lymphocytes B qui se mettraient à sécréter des IgG responsables de la lymphocytotoxicité du sérum. On rejoint là le schéma de tentative d'explication des maladies autoimmunes. Et l'étude de la lymphocytotoxicité du sérum vis-à-vis des lymphocytes B et des lymphocytes T prélevés chez des sujets sains, indemnes de sarcoïdose, pourrait peut-être apporter quelques précisions. Mais là, nous sommes sortis du domaine des faits pour entrer dans celui des hypothèses pour tenter d'expliquer la pathogénie de la sarcoïdose.

Mais, sans doute, si indiscutablement le système immunitaire semble concerné, d'autres données, génétiques par exemple, doivent probablement rentrer en ligne de compte.

C O N C L U S I O N S

Nous avons observé une élévation de la lymphocytotoxicité du sérum dans la sarcoïdose ganglio-pulmonaire à 10 % et au dessus dans 69 % des cas (sur 188 cas étudiés). Mais nous avons établi que si ce fait permet de distinguer une sarcoïdose d'une tuberculose pulmonaire, cela n'est nullement spécifique de la sarcoïdose.

Parallèlement, nous avons constaté une élévation des globulines dans 50 % des cas et des IgG globulines dans 77 % des cas qui semblent être le support de la lymphocytotoxicité du sérum.

De plus, nous avons noté une diminution des lymphocytes T dans 45 % des cas et une augmentation des lymphocytes B dans 40 % des cas (20 malades ayant été étudiés) sans pouvoir l'expliquer.

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

J. BRUN

u, le Directeur de l'U.E.R. Sud-Ouest

J. NORMAND.

Vu et Permis d'Imprimer

Lyon, le 18 FEV 1977.

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

D. GERMAIN

- B I B L I O G R A P H I E -
=====

- (1) ALEPA F.P. et SHERLOCK J.E.
In vitro, studies of anergy in sarcoidosis. Demonstration of an early block in the PPD response.
Clin. Res. 1969, 17, 349.
- (2) A. ARNAUD - R. BERNHEIM - P. GEHANNO - Ed. GROSSHANS - R. LEVY - J. MALLEVILLE - C.J. MENKES - C. MERY - A. de RIVALS - MAZERE -
La sarcoïdose à la recherche de son identité.
- (3) BACH J.F.
Evaluation of T cells and thymic serum factors in man using the rosette technic.
Transpl. Rev. 1973, 16, 196.
- (4) BECKER F.W. et EPSTEIN
Epstein bar virus antibodies and lymphocytotoxic serum antibodies in patients with sarcoidosis.
KLIN Wochenscher 50 - 927-928 - Oct. 72 (GER).
- (5) R.W. BELCHER - R. PALAZIT - E. WOLMSKY -
Immunologic studies in patient with sarcoidosis and cryptococcosis.
Archives of dermatology - Vol. III - Juin 75 N° 6.
- (6) BERGMANN Kc et al
Ig E concentrations in serum of patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis DTSCH
DTSCH - Gesundheits SW 27 - I774-I775 - Sept 72 (Ger).
- (7) BOTTGER D.
The blood picture in pulmonary sarcoidosis. Prognostic aspects
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis - Prague 1969, 205
- (8) BROOM
Sarcoidosis correlation of delayed hypersensitivity, MLC reactivity and lymphocytotoxicity with disease activity.
Clin. exp. immunol. 15 - 355 - 364 - nov. 73.
- (9) J. BRUN et J. TURIAF
La sarcoïdose endothoracique de BESNIER, BOECK et SCHAUMANN -
Edition ESF - 1955.
- (10) J. BRUN
Qu'est-ce-que la sarcoïdose de BESNIER, BOECK et SCHAUMANN ?
Revue lyonnaise de médecine 1956 - 7 - 261.
- (11) J. BRUN et M. PERRIN-FAYOLLE
Fibroses pulmonaires sarcoïdosiques diffuses - problèmes actuels -
Revue lyonnaise de médecine 1959 - 5 - 310.

- (I2) J. BRUN et J.C. KALB
Les fibroses pulmonaires sarcoïdiques à évolution sévère et leur prophylaxie.
Lyon Médical 1960 N° 15 - 1019 - 1025
- (I3) J. BRUN
La sarcoïdose de BESNIER, BOECK et SCHAUMANN.
Considérations actuelles.
Société médicale de Passy - Séance du 30/5/1959 -
Lyon Médical N° 42 - 1960 -
- (I4) J. BRUN et J. TURIAF - A. DESPIERRES
Vaccination au BCG et sarcoïdose.
Acta Scandinave 1964 - V - 176-258 -
- (I5) J. BRUN et M. PERRIN-FAYOLLE
Allergie tuberculinique et BCG dans la sarcoïdose.
Société Médicale Hôp. Paris 1964 - 7, 115, 599 -
- (I6) J. BRUN - A. REVOL - M. PERRIN-FAYOLLE - P. QUENEAU
Diagnostic biologique de la sarcoïdose gangliopulmonaire et valeur du test à la métopirone.
Lyon Médical 1967 - 41, 637 -
- (I7) J. BRUN
Les tests fondamentaux au cours de la sarcoïdose en dehors du test de Kveim.
Vie médicale 1967 - 48 -
- (I8) J. BRUN - N. BIOT - M. CARRAZ - C. VESSEYRE et M. PERRIN-FAYOLLE
La lymphocytotoxicité du sérum et son évolution au cours de la sarcoïdose gangliopulmonaire.
Journal français de médecine et de chirurgie thoracique 1969
XXIII N° 4 - 417, 430 -
- (I9) J. BRUN - N. BIOT - M. CARRAZ - C. VESSEYRE - J. PREVOT -
M. PERRIN-FAYOLLE - J. TRAEGER -
La lymphocytotoxicité du sérum et son évolution au cours de la sarcoïdose gangliopulmonaire.
Lyon Médical N° 4 Janvier 1969 - 141-157 -
- (20) J. BRUN
La sarcoïdose (introduction)
Lyon Médical 1971 - 1°, 937-944 -
- (21) J. BRUN - N. BIOT - J. KOFMANN et M. PERRIN-FAYOLLE -
La valeur diagnostique de la lymphocytotoxicité du sérum et ses corrélations avec les immunoglobulines au cours de la sarcoïdose gangliopulmonaire.
Lyon médical 1971 - 225, 10, 937-944
- (22) J. BRUN - N. BIOT - J. KOFMANN -
La lymphocytotoxicité du sérum au cours de la sarcoïdose gangliopulmonaire.
Presse médicale 79 N° 18 - 814 Avril 1971

- (23) J. BRUN - N. BIOT - J. KOFMANN - M. PERRIN-FAYOLLE - J.C. DIEU -
Le pouvoir lymphocytotoxique du sérum au cours de la sarcoïdose
et de la tuberculose et ses corrélations avec les immunoglobu-
lines.
Revue de tuberculose et de pneumologie 1971 - T 35 N° 6 - 617-628
- (24) J. BRUN - N. BIOT -
La sarcoïdose gangliopulmonaire et les test humoraux de la
sarcoïdose.
Bulletin de la société médicale de Hauteville 1973 - XXXXème année
P. 21 à 24
- (25) J. BRUN - J. KOFMANN - N. BIOT - M. PERRIN-FAYOLLE -
Evolution à long terme des sarcoïdoses gangliopulmonaires.
Lyon Méditerranée médical XI N° 3 - 10 février 1975 -
- (26) BUCKLEY C.E., NAGAYA H. et SIEKER H.O.
Altered immunologic activity in sarcoidosis.
Ann. Intern. Med. 1966 - 64, 508 -
- (27) CELIKOGLU S. - VIEIRA L.O.B.D. et SILTZBACH L.E.
Serum immunoglobulin levels in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis. Prague 1969, 64
- (28) J.S. CHAPMAN and J. CLARK
A study of globulins in sarcoidosis.
Congrès sarcoïdose Paris Septembre 1966 - P. 251
- (29) J.S. CHAPMAN and M. SPEIGH
Sequential study of mycobacterial antibodies in sarcoidosis serum.
Congrès Sarcoïdose Paris Septembre 1966 - 265 -
- (30) J.S. CHAPMAN - W.E. POTTS - B.G. BLACK - M. DYERLY et M. SPEIGH
Cutaneous reactions of household contacts of sarcoidosis patients.
Congrès Sarcoïdose - Stockholm Septembre 1963 - P. 198 -
- (31) J.S. CHAPMAN and K. SPEIGH
Further studies of mycobacterial antibodies in the sera of sarcoi-
dosis patients.
Congrès Sarcoïdose - Stockholm Septembre 1963 - 61 -
- (32) M.W. CHASE et L.E. SILTZBACH
Concentration of the active principle responsible for the Kveim
reaction.
Congrès Sarcoïdose - Paris - Septembre 1966 - P. 150
- (33) J. CHRETIEN et J.C. SALTIEL
Memento immunologique de la sarcoïdose.
Masson 1971 -
- (34) A. COHN - M.E. FEDORKO - J.G. HIRSCH - S.J. MORSE et SILTZBACH
The distribution of Kveim activity in subcellular fraction from
sarcoid lymph nodes.
Congrès Sarcoïdose Paris - Septembre 1966 -

- (35) M.M. CUMMINGS
An evaluation of the possible relationship of Pine Pallen I7 sarcoidosis.
Congrès Sarcoidose - Stockholm - Septembre 1963 -
- (36) J.M. CUMMISKEY - H. Mc LAUGHLIN and P. KEELAN
T and B lymphocytes in sarcoidosis : a clinical correlation.
Thorax 1976 - 31, 665-668 -
- (37) G. DADDI et G. DIALDRONI-GRASSI
A propos des immunoglobulines dans la sarcoidose.
Congrès Sarcoidose - Paris 1966 - 270
- (38) G. DADDI et G. GIALDRONI-GRASSI
Etude de l'anergie tuberculinique dans la sarcoidose.
Congrès Sarcoidose - Paris 1966 - 302 -
- (39) R.P. DANIELE and D.T. ROWLANDS
Antibodies to T cells in sarcoidosis.
Seventh international conference on sarcoidosis and other granulomatos disorders.
New-York 1976 - 78-88-100
- (40) J.B. DUBOIS - B. SERROU
Test de lymphocytotoxicité au chrome 51.
Utilisation de cultures cellulaires en monocouche comme cellules cibles non spécifiques.
Nouvelle Presse Médicale Janvier 1975 - 4 - N° 3 -
- (41) R.P. DOUILLE and D.T. ROWLANDS
Lymphocyte subpopulations in sarcoidosis : correlation with disease activity and duration.
Annals of Internal Medicine - Vol. 85 - V Novembre 1976 - 593 -
- (42) R.F. ELTON et J.H. ANDREW
Homograft survival in sarcoidosis.
Arch. Derm. Chicago 1966, 94, 403 -
- (43) C.P. ENGELFRIET
Cytotoxic antibodies against leukocyts in histocompatibility testing
Munksgaard Copenhagen 1965 - P. 245 -
- (44) G. FAVEZ et P. LEUENBERGER
Anticorps circulants dirigés contre l'antigène de Kveim et un extrait de rate normale humaine dans la sarcoidose.
American Rev. of respiratory disease 1971 - 104, 599-601 -
- (45) G. FAVEZ et P. LEUENBERGER
Le diagnostic serologique de la sarcoidose.
Revue Française des maladies respiratoires T 3 - N° 12 - Décembre 75
- (46) B. FERNANDEZ - P. PRESS and J.P. GIRARD
Distribution and function of T and B cells subpopulations in sarcoidosis.
Seventh International Conference on sarcoidosis and other granulomatos disorders - New-York 1976 - 278, 80-87 -

- (47) P. FORGACS - Mc DONALD C.K. et M.O. SKELTON
The BCG lesion in sarcoidosis.
Lancet 1957 - I, 188 -
- (48) R.A. GOLDSTEIN - H.L. ISRAEL et H. RAWNSLEY
Effect of race and stage of disease on the serum immunoglobins
in sarcoidosis.
J.A.M.A. 1969, 208, 1153 -
- (49) R.A. GOLDSTEIN - H.L. ISRAEL et H. RAWNSLEY
Effect of race and stage of disease on the serum immunoglobulins
in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis.
Prague 1969 - 68 -
- (50) GREAVES - GWEN - RAFF
T and B lymphocytes origin properties and roles in immuno responses.
Amsterdam 1973 - Excerpta Medica Ed. 316 -
- (51) P. HARVIER - J. BRUN et J. TURIAF
Sarcoïdose de BESNIER, BOECK et SCHAUMANN.
Encyclopédie médico-chirurgicale 1956
I3029 A 10 (P. 1 à 14)
I3029 A 50 (P. 1 à 8)
- (52) E. HEDFORDS and E. MOLLER
HLA antigens in sarcoidosis.
Tissue antigens 3 - 95-98 1973
- (53) HEDFORDS
Immunological aspects in sarcoidosis scandinavian journal of respi-
ratory diseases.
Vol. 56 - mars 1975 N° 1 -
- (54) E. HEDFORDS
Lymphocyte mobilization in response to physical work in sarcoidosis
Influence on lymphocyte subpopulations, DNA, synthesis and cyto-
toxicity.
Scand. Journal of Resp. Dis. vol. 57 N° 4 - 1976 - 151 -
- (55) E. HEDFORDS
Characterization of peripheral blood lymphocytes in sarcoidosis.
Seventh International Conference on sarcoidosis and other granulo-
matous disorders. New-York 1976 - 278, 101-107 -
- (56) T. HIRAKO
Kveim test in sarcoidosis and some other diseases.
Congrès Sarcoïdose Paris 1966 -
- (57) B.I. HOFFBRAND
Occurrence and significance of lymphopenia in sarcoidosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1968 - 98, 107 -
- (58) K. HOSHINO - H. INOUE - T. UNOKUCHI - Ita TAMAOKI - TSUJI
Congrès HLA and disease.
Juin 1976 - Paris

- (59) Y. HOSODA - H. OKA - Y. CHIBA and K. KITAMURA
Long term observations on tuberculin sensitivity in sarcoidosis.
Congrès Sarcoidose Paris 1966 - P. 308 -
- (60) T.H. HURLEY - J.R. SULLIVAN et J.V. HURLEY
Reaction to Kveim test material in sarcoidosis.
The Lancet I° mars 1975 - Vol. I N° 7905 -
- (61) R. INGESTAD - N. TRYDING et A. NORDEN
Serum proteins in sarcoidosis.
Congrès Stockholm P. 46 - 1963 -
- (62) R. INGESTAD et N. TRYDING
Serum proteins and liver fonction in sarcoidosis.
Acta Med. Scand. 1966 - 180, 449 -
- (63) H.L. ISRAEL - J.R. PATTERSON et N.M. SMUKLER
Latex fixation tests in sarcoidosis.
Congrès Sarcoidose Stockholm 1963 -
- (64) H.L. ISRAEL - SONES -
The tuberculine reaction in patients recovered from sarcoidosis.
Congrès Sarcoidose - Paris 1966 - P. 295 -
- (65) H.L. ISRAEL et R.A. GOLDSTEIN
Relation of Kveim antigen reaction to lymphadenopathy-study of
sarcoidosis and other diseases.
New Engl. J. Med. 1971, 284, 345 -
- (66) J. JADASSOHN
Die Tuberkulide
Arch. Derm. Syph. Berlin 1913 - 119 - 10
- (67) D.G. JAMES et J. PEPYS
Tuberculin in aqueous and oily solution.
Skin test in normal subjects and in patients with sarcoidosis.
Lancet 1956 - I, 602 -
- (68) D.G. JAMES
Immunological studies of sarcoidosis.
Congrès Sarcoidose Paris 1966 - P. 241 -
- (69) G. JAMES
Immunologie de la sarcoïdose.
Coeur-poumon 1967 - 529-537 -
- (70) D.G. JAMES - E. NEVILLE - A. WALKER
Immunology in sarcoidosis.
The American Journal of medicin - Vol. 59 Septembre 1975 - N° 3
- (71) J.B KALDEN - H.H. PETER - E. LOHMANN - J. SCHEDEL - V. DIEHL and
D. VALLEE
Estimation of T and K cell activity in the peripheral blood of
sarcoidosis patients.
Seventh International Conference on sarcoidosis and other granule-
maton disorders - New-York 1976 - 278, 52-68 -

- (72) M.E. KAPLAN - K.C. CLARK
An improved rosetting essay for detection of human lymphocytes.
Journal of immunological method 1974 - 131-135 -
- (73) V.P. KATARIA - A.F. LOBUGLIO - P.A. BROMBERG
Sarcoid lymphocytes ; spontaneous transformation and release of
macrophage migration inhibition activity.
Respiratory disease - Vol. II3 N° 3 - mars 1976 -
- (74) V.P. KATARIA - A.F. LOBUGLIO - P.A. BROMBERG and P.E. HURTUBISE
Sarcoid lymphocytes : B and T cell quantitation.
Seventh International Conference on sarcoidosis and other granuloma-
tous disorders - New-York 1976 - 278, 69-79 -
- (75) KISSMEYER - F. NIELSEN - THORSBY E.
Lymphocytotoxic microtechnic in manuel of tissue typing technic
I5-I9 1969 METHESDA (U.S.A.)
Separation des lymphocytes par gradient de Ficoll-radio selecton.
- (76) J. KOHOUT
Passive transfer of delayed type sensitivity in sarcoidosis.
Congrès Sarcoidose P. 287 - Paris 1966 -
- (77) J. KOHOUT
Transplantation of lymphocytes and immuno lymphocytes in sarcoido-
sis and in malignant lymphadenomas.
Postgraduate medical Journal - V 51 Juin 1975 N° 596 -
- (78) O. KOLLINGS and S. LOFGREN
The occurence of natural antibodies in sarcoidosis.
Congrès Sarcoidose - Stockholm 1963 -
- (79) R. KOOLIJ and J.W. VAN WEVEREN HOGERVORST
Immunological aspects of the Kveim reaction.
Congrès Sarcoidose - Paris 1966 - P. 172 -
- (80) F. KUEPPERS - D. BRACKERTZ and L. MUELLER-ECKHARD
HLA antigens in sarcoidosis and rheumatoid arthritis.
Lancet 2 - P. 1425 - 1972 -
- (81) E. LEBACQ
La sarcoidose de BESNIER, BOECK et SCHAUMANN.
Ed. Arscia - Bruxelles 1964 -
- (82) E. LEBACQ
Passive transfer of the Kveim reaction to normal subjects : a study
of granuloma formation by successive biopsies.
Abstracts of the Vth Conf. on Sarcoidosis - Prague - 1969, 142 -
- (83) S. LOFGREN et H. LUNDBACK
The bilateral hilar lymphoma syndrome. A study of the relation to
tuberculosis and sarcoidosis.
Acta Medical Scand. 1950 - 138, 71 -

- (84) E.G. MADERAZO - P.A. WARD - C.L. WORONICK - J. KUBIK - A.C. DEGRAFF
Leukotactic dysfunction in sarcoidosis.
Annals of Intern. Med. Vol. 84 N° 4 - april 1976, 414 -
- (85) L. MANDI - T.J. KELEMEN - L.E. SILTZBACH
Signification de la réaction de Kveim dans le diagnostic de la sarcoidose.
Congrès Sarcoidose - Paris 1966 P. 229 -
- (86) R.J. MANGI - S.M. DWYER - B. GEE and F. SKANTOR
The immunological competence of subjects with sarcoidosis.
Clinical and experimental immunology - Vol. 18 - Décembre 1974 N° 4
- (87) R.J. MANGI - S.M. DWYER et F.S. KANTOR
The effect of plasma upon lymphocyte response in vitro. Demonstration of a humoral inhibitor in patients with sarcoidosis.
Clinical and experimental immunology - Vol. 18 - Décembre 1974 N° 4
- (88) D.N. MITCHELL - L.E. SILTZBACH - I. SUTHERLAND et P. D'ARCY HART
Some further observations on the Kveim test in relation to BCG vaccinations and tuberculosis sensitivity.
Congrès Sarcoidose - Paris 1966 - P. 154 -
- (89) A. MEYER - J.P. NICO et L. GUIZE
La réaction de Kveim chez de jeunes adultes ou des enfants dont les réactions tuberculiniques sont restées négatives malgré deux vaccinations contre le BCG.
Congrès Sarcoidose - Paris 1966 - P. 162 -
- (90) W.L. MORISON
Wort immunity, autoantibodies and Australia Antigen in sarcoidosis.
The British Journal of Dermatology - V 93 N° 6 - December 1975 -
- (91) K.K. MUSTAKALLIO et P. KORHOVEN
Pine Pallen in sarcoid granulome.
Congrès Sarcoidose - Paris 1966 - P. 504 -
- (92) R. NORBERG
Serum proteins and glucoproteins in sarcoidosis.
Congrès Sarcoidose - Stockholm 1963 - P. 43 -
- (93) R. NORBERG
The serum immunoglobulins levels in sarcoidosis.
Congrès Sarcoidose - Paris 1966 - P. 261 -
- (94) M. NORLIN - J. LINDBERD et T. KATAOKA
Immuno-diffusion analysis of sera from sarcoidosis patients.
Congrès Sarcoidose - Paris 1966 - P. 283 -
- (95) R.A. PATNODE - D. FURRA - R.L. CARPENTER
Effect of Kveim antigen on leukocytes of sarcoid patients.
J. Invest. Derm. 1965, 45, 65 -
- (96) I. PERSON - RYDER et STAUBNIELSON - L. SVEJGAARD
Histocompatibility antigen in sarcoidosis in relation to tuberculin sensibility.
Tissue - Antigens Vol. 6 - Juillet 1975 N° 1 -

- (97) PUTKONEN
Source of patent Kveim Antigen.
Congrès Sarcoidose - Stockholm 1963 - P. 83 -
- (98) PUTKONEN
A case of skin tuberculosis with a positive Kveim reaction as late as 5 years after injection of antigen.
Acta Dermatovenere (Stockholm) 1952 - 32 suppl. 29, 294 -
- (99) PUTKONEN
Influence of prednisone on the Kveim potency of sarcoid lymph nodes.
Congrès Sarcoidose - Paris 1966 - P. 189 -
- (100) D.A. PYKE et J.G. SCADDING
Effect of cortisone upon skin sensitivity to tuberculin in sarcoidosis.
Brit. Med. J. 1952 - 2, 1126 -
- (101) ROELANTS
Quantification of antigen specific T and B lymphocytes in mouse spleen.
Nature New Biol. 1972 - 236-252 -
- (102) K. ROUNACHANDAR - S.D. DOUGLAS - L.E. SILTZBACH
Peripheral blood lymphocyte subpopulations in sarcoidosis cellular immunology. Vol. 16 - avril 1972 N° 2 -
- (103) R.P. ROWLANDS
D. et D.T. lymphocyte subpopulations in sarcoidosis : correlation with disease activity and duration.
Annals of Inter. Med. Vol. 85 N° 5 - novembre 1976 - 593 -
- (104) L.P. RYDER - E. ANDERSEN - A. SVEJGAARD
B 8 Paris - Congrès HLA and disease - Juin 1976 -
- (105) Sarcoidosis Tokyo style.
Lancet 1974 - I - P. 1205 -
- (106) J.G. SCADDING
Skin reaction of delayed type.
Congrès Sarcoidose 1963 - Stockholm P. 191 -
- (107) J. SEIGNALET
Institut d'hématologie
Directeur Pr P. CAZAL
Rue Emile Jeanbron (34000) MONTPELLIER

Les anticorps lymphocytotoxiques.
Les lymphocytotoxines chaudes.
- (108) J. SEIGNALET
Les anticorps lymphocytotoxiques.
Les lymphocytotoxines froides.

Institut d'hématologie
Directeur Pr P. CAZAL
Rue Emile Jeanbron (34000) MONTPELLIER

- (IO9) O. SELROOS
In vitro cultured lymphocytes in sarcoidosis.
Congrès Sarcoïdose - Paris 1966 - P. 275 -
- (II0) O. SELROOS
The frequency, clinical picture and prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland.
Acta Med. Scand. 1969 - suppl. 503, I -
- (III) O.P. SHARMA - S.M. CHANDOR
Deficience en IgA dans la sarcoïdose à propos d'un cas.
American Review of Resp. Disease - IO6 - 4 - 600 à 603 - 1972 -
- (II2) L.E. SILTZBACH
Significance and specificity of the Kveim reaction.
Congrès Sarcoïdose - Stockholm 1963 - P. 74 -
- (II3) L.E. SILTZBACH
An International Kveim test study.
Congrès Sarcoïdose - 1963 - Stockholm P. I78 -
- (II4) L.E. SILTZBACH
An International Kveim test study.
Congrès Sarcoïdose Paris 1966 - P. 201 -
- (II5) L.E. SILTZBACH
Sarcoidosis clinical features and management.
Medical Clin. N. Amer. 1967 - 51, 483 -
- (II6) L.E. SILTZBACH
Aspects cliniques et expérimentaux du test de Kveim dans la sarcoïdose.
Poumon Coeur - 1967 -
- (II7) L.E. SILTZBACH - I.S. CELIKOGLU et K. HIRSCHHORN
In vitro stimulation of peripheral blood lymphocytes in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Int. Conf. on sarcoidosis - Prague 1969 - 81 -
- (II8) C. SIMECEK
Considérations immunologiques dans la sarcoïdose endothoracique.
Congrès Sarcoïdose - Paris 1966 - P. 280 -
- (II9) C. SIMECEK - M. ZAVAZAL - J. SACH et V. KULICH
Serum proteins and complement in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on Sarcoidosis - Prague - 1969 - 73 -
- (I20) O. SJOBERG et Al.
Antibody-induced lymphocyte - mediated cytotoxicity in sarcoidosis.
patients and healthy control.
Cell. Immun. II I-3 401 à 408 - mars 1974 -
- (I2I) G.B. SNYDER
The fate of skin homografts in patients with sarcoidosis.
Bull Hopkins Hosp. 1964 - II5, 81 -

- (I22) SONES et ISRAEL
Results of BCG vaccination in offspring of patients with sarcoidosis.
La Sarcoidose - IV Conf. Int. - P. 219 - Paris 1967 -
- (I23) M. SONES - H.L. ISRAEL
Results of BCG vaccination in offspring of patients with sarcoidosis.
Congrès Sarcoidose - Paris 1966 - P. 293 -
- (I24) H. TANNENBAM - G.S. PINKUS et P.H. SCHUR
Immunological characterization of subpopulations of mononuclear cells in Tissue and peripheral blood from patients with sarcoidosis.
Clinical Immunology and Immunopathology - Vol. 5 N° I - Janvier 1976
- (I25) M. TOPILSKY - B. SHOHAT - S. SPITZER and H. JOSHVA
Relationship between T-rosette-forming cells and cellular immunity in sarcoidosis.
Seventh International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders - New-York 1976 - 278, 108-II6 -
- (I26) J. TURIAF
Anergie à la tuberculine et test de Kveim dans la sarcoidose.
Bul. Acad. Nat. Med. 1968, 132, 91 -
- (I27) J. TURIAF - J.P. BATTESTI et M. MENAULT
Anergie tuberculinique, test de Kveim et immuno-globulines sériques dans la sarcoidose.
Poumon Coeur 1968, 24, 625 -
- (I28) J. TURIAF - M. MENAULT et BATTESTI J.P.
Recherches sur les manifestations immunologiques de la sarcoidose.
Ann. Med. Int. 1970, 121, 117 -
- (I29) F. URBACH, M. SONES et H.L. ISRAEL
Passive transfer of tuberculin sensitivity to patients with sarcoidosis.
New Engl. J. Med. 1952, 247, 794 -
- (I30) S.J. URBANAK - W.J. PENHALE - N.J. IRVINE
Peripheral blood T and B lymphocytes in patients with thyrotoxicosis and HASHIMOTO'S thyroiditis and in normal subjects. A comparison of lymphocytes separation methods.
Clin. Exp. Immunol. 1974 18 - 449 - 453 -
- (I31) N.K. VEIEN - F. HARDT - G. BENDIXEN - J. RINGSTED - H. BRODTHAGEN - V. FABER - J. GENNER - T. HECKSCHER - A. SVEJGAARD - S. FREISLEBEN - SRENSSEN - J. WANSTRUP and A. WIILK
Immunological studies in sarcoidosis : a comparison of disease activity and various immunological parameters.
Seventh International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders - New-York' 1976 - 278, 47-51 -

- (I32) R.A. VOGEL
Experimental Pine Pallen granulome and serologic reactions with
Pine and mycobacterial antigens.
Congrès Sarcoïdose - Paris 1966 - P. 499
- (I33) H. WENDEL et Al.
Quantitative analysis of immunoglobulins in patients with sarcoi-
dosis.
Z gesourte inn med 26 suppl. 20 - 284-287 1971
- (I34) ZIERSKI
Diagnostic value of the Kveim test in sarcoidosis.
Congrès Sarcoïdose - Paris 1966 - P. 227 -

- T A B L E D E S M A T I E R E S -
=====

- INTRODUCTION	I
- RAPPEL DES TRAVAUX CONCERNANT L'IMMUNOLOGIE DANS LA SARCOIDOSE	3
I - L'immunité humorale	3
A) Les protéines sériques	3
B) Les immunoglobulines	5
C) La réponse immunitaire des sujets atteints de sarcoïdose aux agressions antigéniques	6
D) Recherche d'une étiologie précise de la sarcoïdose ..	6
II - L'immunité cellulaire	8
A) Les réactions cutanées	9
B) Les lymphocytes	II
C) La réaction de Kveim	I5
- LA LYMPHOCYTOTOXICITE DU SERUM DANS LA SARCOIDOSE	20
I - Introduction - L'origine des recherches	20
II - Méthode de dosage de la lymphocytotoxicité	20
III - Résultats globaux	22
IV - Calcul de la moyenne et de l'écart type	23
V - Comparaison des taux de lymphocytotoxicité du sérum entre les divers stades de la sarcoïdose	27
VI - Comparaison des taux de lymphocytotoxicité du sérum entre les sarcoïdoses présentant une allergie tuberculinique positive et celles présentant une allergie tuberculinique négative	28
VII - Comparaison de la lymphocytotoxicité du sérum entre les sarcoïdoses et les tuberculoses	29
VIII - Etude de la lymphocytotoxicité du sérum des malades porteurs d'histiocytose X pulmonaire	30
IX - Etude de la lymphocytotoxicité du sérum dans diverses affections autres que la tuberculose et la sarcoïdose	30
X - Etude de la lymphocytotoxicité du sérum au cours de l'évolution de la sarcoïdose	3I

- ETUDE DES GLOBULINES ET DES IMMUNOGLOBULINES DANS LA SARCOIDOSE	41
I - Etude des Ig G	41
II - Etude des Ig A	42
III - Etude des Ig M	42
IV - Etude des Ig E	42
V - Comparaison entre l'augmentation des immunoglobulines et celle des gammaglobulines	43
VI - Comparaison entre les immunoglobulines et la lymphocyto- toxicité du sérum	43
 - ETUDE DES LYMPHOCYTES DE TYPE B ET DE TYPE T DANS LA SARCOIDOSE	 47
- SYNTHESE ET CONCLUSIONS	53
- BIBLIOGRAPHIE	56

